

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES 2019 TOU3 2084

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Lucie CALMELS

INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET ENVIRONNEMENT : ETAT DES LIEUX ET
PERSPECTIVES.

6 Décembre 2019

Directrices de thèse : E. BOUTET et C. DERA EVE

JURY

Présidente : BOUTET, Elisa

1er assesseur : DERA EVE, Céline

2ème assesseur : GUIMARAENS, Belén



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A.-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OUCHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J.-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A.-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

REMERCIEMENTS

C'est avec un grand plaisir que je finalise ce dernier travail universitaire qui marque l'aboutissement de huit ans d'études supérieures au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse ainsi que de l'école des Mines d'Albi-Carmaux

Je remercie très sincèrement madame Elisa BOUTET et madame Céline DERAEVE d'avoir accepté de prendre la direction de cette thèse dont le sujet complexe s'éloigne des travaux généralement réalisés dans le cadre d'une thèse de pharmacie. Merci pour leurs conseils et leur accompagnement bienveillant.

A ma petite perle andalouse, Belén, merci d'avoir amené un peu de ton soleil natal pendant ces deux années en Normandie. Tu as été une amie précieuse dans cette contrée lointaine. Je suis extrêmement flattée de te voir aujourd'hui dans mon jury de thèse. Tu es une des raisons pour lesquelles je regrette d'avoir quitté Rouen.

A Mandy, merci pour la colocataire et la collègue que tu as été. Merci de m'avoir mise en relation avec les bonnes personnes et, de cette manière, contribué à ce travail de thèse.

Merci à mes amis de longue date : Charles et Seb. Je compte plus les moments qu'on a passé à refaire le monde et boire des cafés jusqu'à 5 ou 6 heures du matin dans un coin perdu du Tarn. Il est loin le temps du lycée et je suis fière de ce qu'on est tous devenu aujourd'hui.

Merci Anaïs, Léa, Juliette et Charles. Si j'ai réussi à venir à bout de la PACES c'est en grande partie grâce à votre soutien moral. Je garderais toujours en mémoire ces séances de Skype/briefing pendant les semaines de révision. Merci d'être là aujourd'hui encore, en toute situation.

Merci Cécile pour l'amie que tu as été pendant ces quatre années de pharmacie, et pour l'amie que tu restes encore aujourd'hui. Garde la curiosité et l'ouverture d'esprit qui te caractérisent si bien. J'admire la force avec laquelle tu as affronté la vie depuis que l'on se connaît. Tu peux être fière de toi.

Merci à tous mes amis de l'école des Mines. J'ai tellement appris à vos côtés. J'ai tellement ris aussi. Je ne me fais pas encore totalement à l'idée de me dire que je ne vais plus vous voir tous les matins. Même si on a maudit de tout notre cœur la mécanique, l'automatique ou la programmation on l'a décroché ce diplôme ! Je suis tellement heureuse de vous avoir tous rencontrés.

Merci à la team stagiaires/alternants SANOFI 2019. Ce dernier été à votre côté était juste magique. Vous êtes également une des raisons pour lesquelles je vais regretter Rouen.

Merci Maël d'avoir été un colocataire hors du commun. Tu fais partie de mes meilleures rencontres de Rouen. Merci pour tout le temps que tu as pu passer à me rassurer. Merci d'être venu de si loin juste pour une soutenance de thèse....

Merci Damien pour cette expérience hongroise que l'on a pu vivre ensemble et qui constitue un des meilleurs souvenirs de ma vie. Je suis tellement contente de t'avoir rencontré.

Merci Julien d'avoir été mon mentor pour mon admission aux Mines d'Albi.

Merci à ma grande sœur, mon modèle, mon chef suprême. Merci d'être TOUJOURS là avec tes bons conseils et ton expérience de la vie infaillible. On le sait qu'on est très différentes toute les deux mais sache que le seul avis que j'ai vraiment appliqué dans

ma vie, c'est le tiens. Parce que tu as tout simplement toujours raison et que tu réussis toujours tout ce que tu entreprends. Je suis tellement heureuse de t'avoir.

Merci à mes grands-parents, d'avoir toujours été là pour nous soutenir, nous aider et nous donner de l'amour sans compter. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. Merci d'avoir fondé cette famille qui m'est si précieuse. Et plus humblement, merci d'avoir relu et corrigé TOUS les rapports que j'ai pu écrire dans ma vie, dont cette thèse.

A mes parents. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez inculquées. Merci de m'avoir supporté. Merci de m'avoir fait confiance. Merci d'avoir cru en moi. Merci de m'avoir soutenue. Merci de m'avoir donné l'envie de me battre. Merci de me raisonner, me faire dédramatiser. Vous avez tellement donné pour nous. Cet aboutissement je vous le dédie.

On dit que le meilleur est toujours pour la fin ...

Merci mon Bibou, mon amour, mon conjoint. D'avoir toujours été là. D'avoir souvent pensé à moi d'abord et à toi après. D'avoir accepté que 800km nous séparent. D'avoir subi toute mes angoisses et mon stress depuis ma deuxième année de PACES. Merci d'avoir été mon pilier, de l'être encore aujourd'hui. J'espère que tu es fier. Moi je suis fière de nous et je trouve que nous sommes beaux. Je t'aime.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE I : REGLEMENTATION EN VIGUEUR

I. HISTORIQUE GENERAL : ESSOR DE L'INDUSTRIE ET PRISE DE CONSCIENCE ECOLOGIQUE.....	3
A. Historique de l'industrie pharmaceutique.....	3
B. Emergence de la conscience écologique	5
II. SITUATION MONDIALE.....	7
A. Politique environnementale internationale.....	7
B. Le protocole de Kyoto.....	8
C. Position des puissances mondiales.....	9
D. La problématique des pays émergents.....	11
III. PROTECTION DU TERRITOIRE FRANÇAIS	13
A. Lois applicables.....	13
B. Instances de réglementation et surveillance.....	18

PARTIE II: TRAITEMENT DES EFFLUENTS INDUSTRIELS

I. EFFET DES EFFLUENTS SUR L'ENVIRONNEMENT	20
A. Définition de la pollution	20
B. Quelques chiffres.....	24
II. EFFLUENTS GAZEUX.....	24
A. Paramètres de pollution.....	24
B. Technologies de dépollution.....	29
C. Exemple d'application industrielle : traitements des effluents gazeux sur le site pharmaceutique A.....	43
III. EFFLUENTS LIQUIDES	46
A. Paramètres de pollution.....	46
B. Les centrales de traitement des eaux usées	48
C. Exemples de centrales de traitement des eaux industrielles	55
IV. La problématique des micropolluants	57
A. Contexte	57
B. Etat de l'art	58

PARTIE III: TOXICOLOGIE DES EFFLUENTS INDUSTRIELS

I.	LES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE VTR	62
A.	Définitions des Valeurs Toxicologiques de Référence VTR	62
B.	Elaboration des VTR	64
II.	EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES	74
A.	Les Valeurs Guides Environnementales, VGE	74
B.	Définition des valeurs limites d'émission des ICPE	77
III.	ETUDE DU CAS SANOFI MOURENX	84
A.	Contexte	84
B.	Revue de l'exposition atmosphérique au valproate	86
C.	Revue de la VTR du valproate de sodium	87
D.	Conclusion.....	88
IV.	OUVERTURE SUR LA PROBLEMATIQUE LIEE AUX MEDICAMENTS	88
A.	Choix de l'effet critique utilisé pour la construction de VTR.....	89
B.	Prise en compte des produits de dégradation	90
C.	Perspectives.....	90

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE I: SCHEMA BLOC DU PROCEDE DE TRAITEMENT DES EFFLUENTS GAZEUX DU SITE PHARMACEUTIQUE A.....	99
ANNEXE II: NORMES DE REJET POUR LES POLLUANTS DANS LES EAUX (ARRETE MINISTERIEL DU 2 FEVRIER 1998).....	100
ANNEXE III: SCHEMA BLOC DU PROCEDE UTILISE POUR LA CENTRALE DE TRAITEMENT DES EAUX USEES SITE PHARMACEUTIQUE A	104
ANNEXE IV: SCHEMA BLOC DU PROCEDE UTILISE POUR LA CENTRALE DE TRAITEMENT DES EAUX USEES SITE PHARMACEUTIQUE B	105

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Une boutique d'apothicaire au XVIème siècle. Gravure sur bois, Paris, Bibliothèque de la faculté de médecine.	3
Figure 2 – Ouverture du festival Woodstock, apogée du mouvement de contre-culture, « hippie », 1969. https://www.fip.fr/emissions/speciales-fip/speciale-woodstock-16625	5
Figure 3 - Clivage Nord - Sud défini par le protocole de Kyoto. Schéma issu de l'article « Le protocole de Kyoto, le clivage Nord-Sud et le défi du développement durable », Moïse Tsayem Demaze dans L'espace géographique 2019, vol.38, pages 139 à 156.	9
Figure 4 - Schéma simplifié de la problématique Ozone	23
Figure 5 - Schéma d'un système d'oxydation thermique avec échangeur de chaleur intégré. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.....	31
Figure 6 - Schéma d'un système d'oxydation thermique à trois lits. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.....	32
Figure 7 - Schéma d'un système d'oxydation catalytique. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.....	34
Figure 8 - Schéma d'un filtre biologique. Issu de la fiche technique de l'ADEME : "Traitements biologiques", 2014.....	35
Figure 9 - A droite : Structure chimique générale des furanes (https://fr.wikipedia.org/wiki/Dioxine). A gauche : Structure chimique générale des dioxines (https://fr.wikipedia.org/wiki/Furane).....	39
Figure 10 - Schéma et principe de fonctionnement d'un système de dépoussiérage cyclonique. https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_(s%C3%A9paration)	41
Figure 11 - Schéma et principe de fonctionnement d'un filtre à manche utilisé pour le traitement particulaire des effluents gazeux industriels. Issu et traduit du schéma https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_(s%C3%A9paration)	42
Figure 12 - Image de gauche : Bassin biologique aéré à turbine flottante. Image de droite : Bassin biologique aéré à diffuseurs. Schémas issus du support de cours « Traitements secondaires dans le traitement des effluents », M. Fernandez, 2019 [79].	51
Figure 13 - Image de gauche : Equipement de type lit bactérien (issu du support de cours « Traitements secondaires dans le traitement des effluents », M. Fernandez, 2019.). Image de droite : schéma d'un système d'épuration à disques biologiques (Issu du site de la station d'épuration de Capens en Occitanie, 2018).....	52

Figure 14 - Relation dose-réponse et définition de la NOAEL et de la LOAEL. Schéma issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017.	69
Figure 15 - Relation dose-réponse et définition de la BMD et BMDL. Schéma issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017	70
Figure 16 - Principaux facteurs d'incertitude proposés pour l'élaboration des VTR. Tableau récapitulatif des données de littératures. Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017	71
Figure 17 - Tableau décisionnel des valeurs à appliquer pour le calcul d'une VTR à seuil de dose. Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017.	72
Figure 18 - Extrapolation linéaire à l'origine pour une VTR sans seuil de dose à partir d'une dose critique de type BMDL ₁₀ (intervalle de confiance à 90%). Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017	73
Figure 19 - Etapes clés de la mise en place d'une NQE d'après le « Draft Technical Guidance for deriving environmental quality standards ». Issu de INERIS, "Méthodologie utilisée pour la détermination de normes de qualité environnementale (NQE)," 2011	75
Figure 20 - Schéma conceptuel de l'exposition selon le Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.	79
Figure 21 - Tableau décisionnaire de l'évaluation de la compatibilité des milieux. Issu du Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.	81
Figure 22 - Schéma de la démarche de quantification d'exposition. Issu du Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BMD : Benchmark Dose

BMDL : Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la Benchmark Dose

BMR : Benchmark Réponse

c.minéraux : Composés minéraux

CMR : Cancérigène Mutagène Reprotoxique

Comp. O : Composé Organique

COV : Composé organique volatil

COVNM : Composé organique volatil non méthanique

DBO : Demande biochimique en oxygène

DCO : Demande chimique en oxygène

ERI : Excès de Risque Individuel

ERS : Evaluation des Risques Sanitaires

ERU : Excès de Risque Unitaire

GES : Gaz à effet de serre

ICPE : Installation classée pour la protection de l'environnement

LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

NQE : Normes de Qualité Environnementale

ONG : Organisation non gouvernementale

PIB : Produit intérieur brut

PPRT : Plan de prévention des risques technologiques

QD : Quotient de Danger

UF : Facteur d'incertitude

UV : Ultraviolet

VGE : Valeur Guide Environnement

VTR : Valeur Toxicologique de Reference

μ.organismes : micro-organismes

INTRODUCTION

Été 2018, Sanofi se retrouve au cœur d'un scandale écologique. Son usine de production de Mourenx, en Nouvelle-Aquitaine, rejette dans l'environnement des effluents gazeux à charge polluante élevée. L'alerte est lancée dans un premier temps au regard de quatre composés organiques volatils (COV), toluène, propène, isopropanol et valéronitrile, dont les valeurs environnementales mesurées ont dépassé jusqu'à 7 000 fois la norme de rejet en vigueur en France. Les mêmes constatations sont faites plus tard concernant le bromopropane, matière première classée cancérigène, mutagène et reprotoxique par l'OMS. Le valproate de sodium, principe actif de la Depakine® utilisée dans le traitement de l'épilepsie, est également retrouvé dans les émanations gazeuses de l'usine alors qu'aucune norme n'en autorise le rejet.[1] Le site sera contraint de fermer ses portes jusqu'à la mise en place d'équipements optimisés pour le traitement des COV et du bromopropane. La production de valproate de sodium sera stoppée jusqu'à la mise en place d'une évaluation du risque sanitaire lié à la présence de cette substance dans l'environnement [2].

Hiver 2018, le journal *Le Monde* publie une enquête sur la problématique des rejets industriels pharmaceutiques dans l'environnement en Inde [3]. Est principalement abordé le sujet des antibiotiques rejetés, *via* les eaux usées industrielles, dans les lacs et rivières de la région d'Hyderabad. Ces polluants pharmaceutiques sont responsables de l'apparition de bactéries multi-résistantes (même aux antibiotiques de dernière intention comme les carbapénèmes). Cet article met en exergue la délocalisation massive des industriels vers les régions du monde où les normes environnementales sont peu contraignantes voire inexistantes. A travers le texte apparaît la description d'une hyper-pollution pharmaceutique : impact sur la faune et la flore, menace directe et indirecte sur les populations autochtones.

L'impact de l'homme sur son environnement est une préoccupation publique de la société actuelle. Les populations prennent conscience de la nécessité d'agir. Il en résulte une demande de transparence et d'éthique plus prononcée envers les industriels mais aussi envers les instances qui les contrôlent. De meilleures connaissances toxicologiques et techniques sont demandées pour mieux répondre à

la protection de l'environnement et des populations. Dans ce contexte, de nombreuses industries ont dû adapter leur fonctionnement pour répondre à de nouvelles normes de protection du territoire. L'industrie pharmaceutique ne fait pas exception à ces généralités et doit adapter les moyens dont elle dispose pour limiter sa pollution à la demande de marché auquel elle répond. La présente thèse propose donc de traiter les enjeux actuels et futurs que l'industrie pharmaceutique doit couvrir dans le contexte que nous venons de citer.

Comment maîtriser le risque environnemental lié aux industries pharmaceutiques ?

Ce travail s'inscrit dans le contexte d'une double formation Pharmacien-Ingénieur. Le but est de pouvoir comprendre les aboutissants historiques et le contexte mondial ayant conduit aux problématiques actuelles en termes de pollution anthropique ainsi que les mesures législatives et les instances mises en place en conséquence. Cette thèse est également initiée dans le but d'établir un état de l'art des technologies actuellement disponibles à l'échelle industrielle, pour répondre aux besoins de dépollution ainsi que d'illustrer leur mise en place effective à travers l'exemple d'usines pharmaceutiques françaises. Enfin, et au vu de la problématique actuelle des polluants émergents de type médicamenteux, sera abordée l'approche toxicologique permettant l'établissement du recul scientifique nécessaire à l'établissement de normes de rejet. Le pharmacien industriel a un devoir de transparence et d'information éclairée à l'égard des populations exposées à tous risques liés à son domaine d'activité. Mon intention, à travers cette thèse, est de remplir ce rôle et de permettre à toute personne demandeuse de pouvoir s'approprier le sujet.

PARTIE I : REGLEMENTATION EN VIGUEUR

I. HISTORIQUE GENERAL : ESSOR DE L'INDUSTRIE ET PRISE DE CONSCIENCE ECOLOGIQUE

A. Historique de l'industrie pharmaceutique

L'histoire de l'industrie pharmaceutique distingue trois ères : la période artisanale, l'ère moderne et l'ère post-moderne [4].

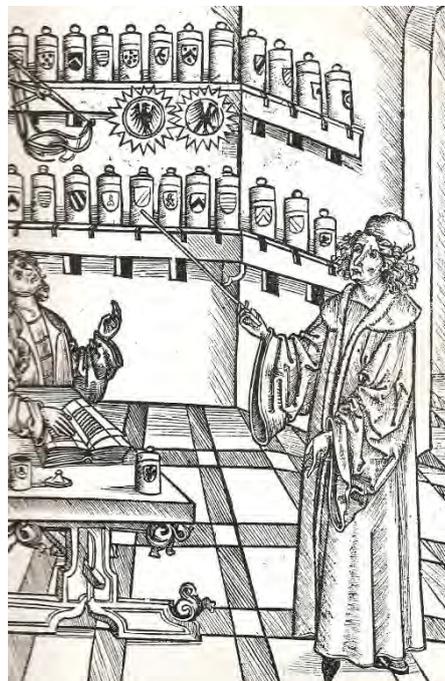


Figure 1- Une boutique d'apothicaire au XVIème siècle. Gravure sur bois, Paris, Bibliothèque de la faculté de médecine. (<http://la-therapie-des-fluides.over-blog.com/pages/Presentation-1483162.html>)

La période artisanale correspond à la fabrication de médicaments à petite échelle par les apothicaires et assimilés (figure 1). Les préparations pharmaceutiques sont majoritairement composées de plantes médicinales jusqu'à la Renaissance. A partir de la Renaissance, la chimie s'installe peu à peu dans le portefeuille médical et les apothicaires vont commencer à se regrouper en coopératives et guildes pour augmenter leur activité par mutualisation des connaissances et des ressources. Vers

la fin du 18^{ème} siècle commence la standardisation des traitements, dont le principal moteur sera l'élaboration de préparations chimiques standardisées. Les premières productions à grande échelle commenceront au début du 19^{ème} siècle. Il s'agit du début de l'ère moderne.

Le développement des grands groupes pharmaceutiques mondiaux s'accélère au cours du 20^{ème} siècle. Les avancées médicales telles que le développement des antibiotiques et des vaccins ouvrent des marchés porteurs. L'industrie pharmaceutique connaît un « âge d'or » avec un fort besoin à couvrir. Ce sera sur cette période que les phénomènes majeurs de fusions inter-entreprises vont apparaître. Les entreprises spécialisées vont fusionner pour former des groupes à plus larges portefeuilles et capacités de production. Ces unions amènent à la naissance de sociétés puissantes et stables (dont la plupart sont aujourd'hui leaders du secteur) qui vont entrer en concurrence entre elles. Commence alors la course à l'innovation. De fortes parts de budget sont allouées à la recherche et au développement (R&D). On parle de développement fondé sur les *blockbusters*.

A partir de 1961 éclate le drame sanitaire mondial lié au Thalidomide. Ce scandale amène une prise de conscience sur la nécessité de mettre en place une régulation plus poussée du développement des médicaments. La notion de sécurité prend un fort ancrage dans les Autorisations de Mise sur le Marché des produits et les phases de R&D voient leur rentabilité diminuer au profit de leur coût. S'ajoute à cela l'arrivée sur le marché des génériques et la fin de la majorité des brevets : les princeps perdent des parts de marché. La politique des *blockbusters* est révolue, les *big-pharmas* doivent trouver de nouveaux axes de croissance.

Par ailleurs, dans les années 50 la structure de l'ADN est décryptée par les scientifiques Watson et Crick. Cette avancée marque le début des travaux concluants sur les biotechnologies, médicaments développés par l'étude du lien génétique-pathologie [5]. Dans les années 80, le premier médicament bio-similaire, une insuline recombinante, est mis sur le marché : il s'agit du début d'une longue série dont l'essor sera particulièrement marqué dans les années 2000 [6]. On parle de période *post-moderne* de l'industrie pharmaceutique : les *big-pharmas* coopèrent avec des start-ups spécialisées dans le développement des biotechnologies. Les accords sont basés sur un échange expertise / financement. En effet les *big-pharmas* manquent d'experts et de connaissances scientifiques fondamentales pour développer ces technologies,

mais vont avoir les ressources économiques suffisantes pour financer leur développement et leur accès sur le marché [7]. Ces échanges conduisent à des contrats de coopération, sous-traitance voire acquisition inter-entreprises et des négociations quant à l'appartenance des brevets déposés.

Aujourd'hui, l'heure est au développement de la médecine personnalisée, en totale opposition à la production de masse encore majoritairement effectuée par la plupart des entreprises. Les mutations du secteur ne sont donc pas terminées.

B. Emergence de la conscience écologique

Au sortir de la seconde guerre mondiale le monde connaît une période de forte croissance économique. Ceci se traduit par une industrialisation et une urbanisation fortement consommatrices des ressources naturelles disponibles sur les territoires. Dans les années 1960 les premiers mouvements contestataires de ce paternalisme industriel émergent [8]. La population occidentale milite, entre autres, contre l'instrumentalisation des écosystèmes, le consumérisme des grandes sociétés industrielles et répand l'idée que les ressources de la planète ne sont pas à régénération infinie (*Figure 2*).



*Figure 2 – Ouverture du festival Woodstock, apogée du mouvement de contre-culture, « hippie », 1969.
<https://www.fip.fr/emissions/speciales-fip/speciale-woodstock-16625>*

Ces idées sont entérinées en 1972 avec la publication du « Rapport Meadows » par le groupe de réflexion scientifique et économique *Le Club de Rome* [9]. Ce rapport, de

nom réel « Limits of growth¹ », souligne les problèmes liés à l'accélération de l'industrialisation, à la croissance de la population mondiale, à la persistance de la malnutrition mondiale, à l'épuisement des ressources naturelles non renouvelables et à la dégradation de l'environnement, après un travail de recherche scientifique indiscutable.

En 1971/1972 est créé *Greenpeace* [10]. Le 11 septembre 1961 est créé le World Wildlife Fund (WWF) [11]. Ces deux Organisations Non Gouvernementales (ONG) internationales sont aujourd'hui les deux principaux plaidoyers et lanceurs d'alerte pour la protection de l'environnement et du développement durable.

En 1972 est créé le Programme pour la Protection de l'Environnement, organisation dépendante de l'Organisation des Nations Unies, dont le but est de coordonner et d'assister les actions politiques environnementales des différents pays membres [12].

Ces mesures sont concomitantes aux catastrophes écologiques mondiales, d'origine humaine, qui vont jaloner l'histoire :

- Les grandes marées noires de 1967 (*Torrey Canyon*), 1978 (*Amoco Cadiz*), 1979 (*l'Atlantic express* et la plateforme pétrolière *Ixtoc 1*), 1983 (*Castillon de Bellver* et l'évènement *Nowruz*), 1988 (*Odyssey*), 1989 (*Exxon Valdez*), 1991 (*Heaven*, *l'ABT summer* et le sabotage des puits de pétrole pendant la Guerre du Golfe) et 2010 (explosion de la plateforme pétrolière *Deepwater horizons*).
- Les évènements nucléaires : bombardements de Hiroshima et Nagasaki en 1945, essais nucléaires dans les îles Marshall en 1954 et enfin l'explosion de Tchernobyl et Fukushima en 1986 et 2011.
- Les différentes pollutions chimiques : affaire de la maladie de Minamata au Japon en 1956 (rejet de méthylmercure dans les eaux de la baie de Minamata et la mer de Shiranui par l'entreprise chimique Chisso), pollution du Love Canal aux Etats-Unis en 1970 (pollution des sols de la région de Niagara Falls par la société Hooker Chemical), utilisation de « l'agent orange » ou *Napalm* pendant la guerre du Vietnam dans les années 1970, catastrophe de la Baia Mare en Roumanie en 2000 (relargage d'eau chargée en cyanure dans l'environnement), *etc.*

¹ Les limites de la croissance

En 1976, l'industrie chimique italienne ICMESA², voisine de l'agglomération de Seveso, explose et répand un nuage toxique, chargé en dioxine, sur la ville. La région entière est évacuée. Plus de 1 800 hectares sont touchés par la catastrophe [13]. Suite à ce scandale la directive européenne SEVESO voit le jour en 1982 : « *elle demande aux états et aux entreprises d'identifier les risques associés aux activités industrielles dangereuses et de prendre les mesures nécessaires pour y faire face* »[14] [15]. La version supérieure de cette directive s'applique encore aujourd'hui aux établissements du territoire européen.

Depuis le début du XXIème siècle, recherches et preuves du réchauffement climatique et de la responsabilité de l'homme quant au phénomène se multiplient. Les démonstrations de perturbations écologiques sont de plus en plus nombreuses (grandes extinctions animales et végétales, canicules, sécheresses, ouragans, etc.). En 2007 le Groupe Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat (GIEC) confirme dans son 4^{ème} rapport que l'homme est « responsable à 90% » de l'aggravation de l'effet de serre [16].

L'enjeu politique devient majeur, les sommets sur le climat sont organisés depuis *le sommet de la Terre* de Rio de Janeiro en 1992 [17], date de création de la Conférence des Parties (COP) destinée à être tenue chaque année par les pays signataires de la convention sur le climat alors établie. D'autres acteurs tels que des ONG, des entreprises, des villes et des citoyens assistent à ces conférences chaque année. Leur but est de définir et de veiller aux respects des objectifs écologiques mondiaux. Ces dernières années, de nombreux mouvements de contestation ont éclaté pour dénoncer l'inaction de ces sommets politiques face à l'urgence climatique.

II. SITUATION MONDIALE

A. Politique environnementale internationale

Le droit international de l'environnement, initié au *sommet de la Terre* de Rio en 1992, a débuté par la mise en place de la *Convention sur le changement climatique*[18] [19].

² Action de la Société Meda Chemical Industries

Cette convention définit la « responsabilité historique » des pays industrialisés dans l'émission de gaz à effet de serre. Considérant que les pays du « Nord » (Etats-Unis et Europe de l'Ouest) ont pu profiter d'une révolution industrielle sans contraintes écologiques et maintenant jouir de la richesse acquise, ceux-ci se doivent de financer la transition écologique des pays en développement, encore trop dépendants de leur croissance industrielle et de l'exploitation de leurs énergies fossiles. Il s'agit du concept de « responsabilité commune mais différenciée ».

Les pays développés sont donc pointés du doigt entre leur devoir de donner l'exemple en assurant leur propre transition écologique et celui d'aider les pays en développement à construire une économie basée sur le développement durable.

La *Convention sur le changement climatique* de 1992 sera ratifiée par la totalité des pays du monde, à l'exception de l'Irak et de la Somalie. Elle n'impose en effet encore aucune contrainte particulière aux pays signataires mais leur permet de faire connaître leur prise de position face à la situation climatique signalée. Il s'agit à ce moment-là de diplomatie sans prise de risque économique. La situation se complexifie en 1997 avec le *Protocole de Kyoto*.

B. Le protocole de Kyoto

Le *Protocole de Kyoto* est une mise en application de la *Convention sur le changement climatique* [20]. Il instaure la mise en place de quotas d'émissions de gaz à effet de serre (GES) dans la logique de « responsabilité commune mais différenciée ». L'objectif est d'atteindre en 2012 une émission de GES inférieure de 5,2% par rapport à celle enregistrée pour l'année 1990. Cet objectif doit être atteint pour donner suite aux efforts appliqués sur la période 2008-2012 par les pays développés, à responsabilité historique forte concernant le réchauffement climatique.

Les contestations, quant à la ratification d'un tel protocole, naissent du sentiment d'injustice suscité par la différenciation des efforts à fournir. En effet le protocole exclut de tout effort écologique les pays en voie de développement, comme la Chine, l'Inde ou le Brésil qui doivent, selon l'accord, se concentrer sur leur développement économique et social. En désaccord avec cette idée, les Etats-Unis ne ratifieront jamais le protocole, le dénôçant trop contraignant pour leur propre économie.

L'Australie le ratifiera tardivement (en 2007) et le Canada se retirera en 2011, menacé de sanctions au vu de la non atteinte de son objectif [21].

Finalement ce protocole ne touchera pas les deux principaux pays émetteurs de CO₂ : les Etats-Unis et la Chine (*Figure 3*).

Entre logique environnementale et écologique, il s'agit d'une parfaite illustration de la difficulté de mettre en place des mesures efficaces de protection de l'environnement au niveau international.

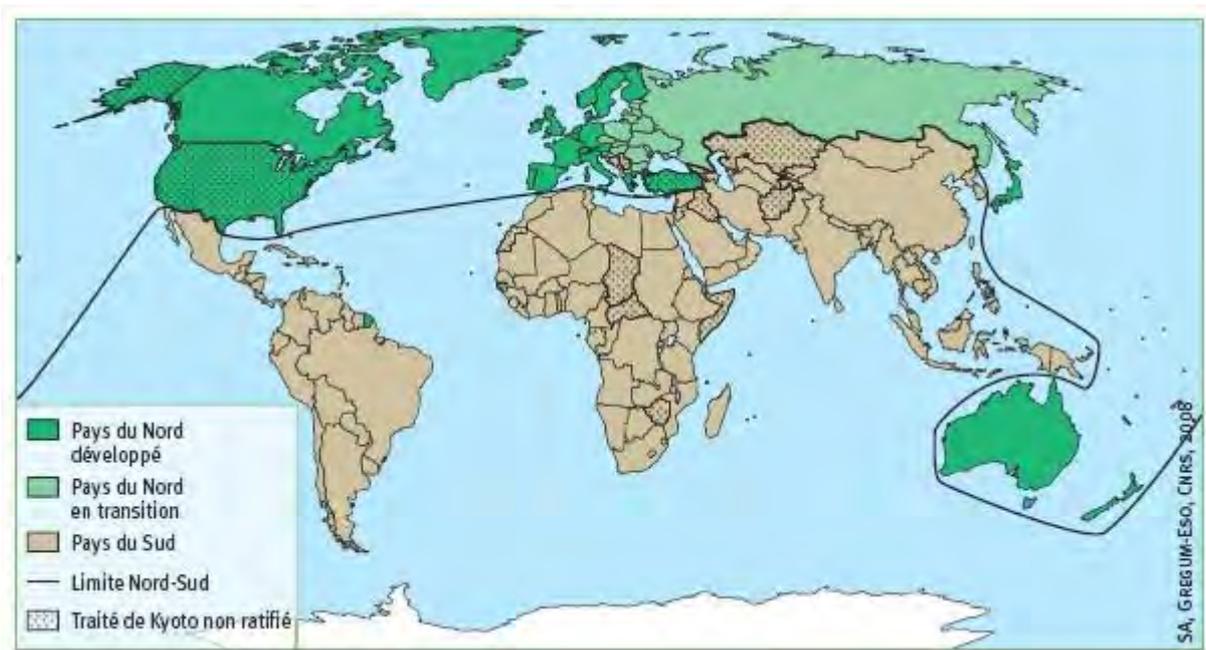


Figure 3 - Clivage Nord - Sud défini par le protocole de Kyoto. Schéma issu de l'article « Le protocole de Kyoto, le clivage Nord-Sud et le défi du développement durable », Moïse Tsayem Demaze dans *L'espace géographique* 2019, vol.38, pages 139 à 156.

C. Position des puissances mondiales

Aux Etats Unis, depuis 1970, *the Environmental Protection Agency*³ (EPA) est l'acteur fédéral majeur pour la protection de l'environnement. L'agence est indépendante, toutefois son administrateur est nommé par le président des Etats-Unis. La difficulté réside sur l'étendue et la diversité de climat aux Etats-Unis, qui a abouti au fil des années à déléguer de nombreuses responsabilités aux Etats directement [22]. Pour exemple, bien que le pays ait refusé de ratifier le *Protocole de Kyoto* au regard des contraintes économiques encourues, la Californie à quand même signé un

³ Agence pour la Protection de l'Environnement

accord de réduction des émissions de GES en 2006 [23]. Les Etats Unis sont responsables de 15% des émissions de gaz à effet de serre en 2013 (pour 5% de la population mondiale).

En Europe la politique environnementale est introduite à la fin des années 1970. La première mesure notable qui sera adoptée sera la directive « Oiseaux » pour la protection des oiseaux sauvages [24] en 1979. En 1993 est créée l'Agence européenne pour l'environnement (AEE), chargée de mener des recherches, informer et alerter le grand public et les décideurs politiques. En 2009, le traité de Lisbonne permet la création du poste de Commissaire à l'action pour le climat venant compléter le Commissaire à l'environnement au sein de la principale institution exécutive qu'est la Commission européenne. Sept domaines font actuellement partie du scope européen : l'air, le milieu marin, la prévention et le recyclage des déchets, l'utilisation durable des ressources naturelles, le milieu urbain, les sols et l'utilisation durable des pesticides. La stratégie d'action environnementale est régie par les principes de prévention, précaution, et celui du pollueur-payeur (les grands pollueurs doivent subventionner la prise en charge de leurs déchets). En 2019, l'Europe dans sa globalité est responsable de 13% des émissions mondiales de gaz à effet de serre [25]. De ce fait plusieurs séries d'engagements chiffrés ont été adoptées :

- Horizon 2020, les émissions de gaz à effet de serre doivent avoir été réduites de 20 % (par rapport aux niveaux de 1990), la part de l'origine renouvelable de l'énergie consommée doit avoir été augmentée de 20 % et l'efficacité énergétique doit avoir été augmentée de 20% également.
- Horizon 2030, ces mêmes objectifs devront être poussés jusqu'à respectivement 40%, 32% et 32,5%.

Le programme *LIFE*, déployé pour la période 2014-2020, est un programme spécifique de l'Union européenne permettant le financement d'initiatives environnementales et écologiques (aides financières aux pratiques agricoles respectueuses de l'environnement, financement de certaines ONG pour la protection de l'environnement, etc.). Au total, environ 20% du budget européen est consacré à la défense de l'environnement et à la lutte contre le changement climatique [24].

Le Japon, par sa superficie et ses contraintes géo-climatiques (séismes, tsunami, etc.), est plus sensibilisé aux questions environnementales que la majorité des autres pays. A l'image de la méthodologie *Lean management*, imaginée par des ingénieurs japonais, le pays dispose d'une culture globalement anti-gaspillage et d'optimisation de l'utilisation des ressources [26]. Le pays a ratifié les cinq conventions et protocoles internationaux majeurs pour l'environnement à savoir *la Convention sur le changement climatique, le Protocole de Kyoto, la Convention sur la biodiversité biologique, le Protocole de Carthagène et la Convention sur la lutte contre la désertification et la sécheresse*. Le ministère de l'environnement japonais est l'autorité compétente pour l'établissement des normes concernant la qualité de l'eau, de l'air, des sols, des nuisances sonores et des rejets de dioxine ou produits dérivés [27].

D. La problématique des pays émergents

Il paraît aberrant aujourd'hui de parler de la Chine comme d'un pays émergent puisqu'elle se positionne en deuxième position du classement des PIB mondiaux en 2018 (derrière les Etats Unis) avec un taux de croissance très élevé de +6% [28]. Cependant celle-ci est un acteur relativement récent parmi les leaders économiques mondiaux, ce qui justifie cette qualification en comparaison aux pays cités dans le paragraphe précédent. Depuis les années 1980 et l'accession au pouvoir du dirigeant Deng Xiaoping, le pays s'est ouvert au marché international (jusqu'alors cloisonné par une politique communiste isolant le marché intérieur chinois du reste du monde) et a connu un essor économique fulgurant, sortant une grande partie de la population d'une pauvreté évidente [29] [30]. La classe moyenne chinoise est passée de 15% de la population en 2001 à 23% en 2009 bien que des inégalités sociales très marquées persistent et se creusent au sein de la population. Cette progression est le fruit d'une politique de croissance économique s'appuyant notamment sur une forte industrialisation et une consommation énergétique largement augmentée. A l'instar des grandes puissances de la triade pendant leur révolution industrielle, la Chine puise majoritairement son énergie dans le charbon, ressource non renouvelable et fortement polluante. En 2012 environ 70% de l'énergie consommée provient du charbon et 20% du pétrole [31]. Cette politique de la croissance « à tout prix » voit cependant aujourd'hui ses limites au travers des protestations publiques de la population chinoise. Bien que le régime politique en place limite la diffusion des informations et

l'influence internationale, la liberté politique de partis indépendants du régime actuel et l'intervention sur le terrain d'ONG environnementales, la population subit directement les effets de la sur-pollution du territoire et se rend donc compte des conséquences de la croissance. En 2008, il est estimé que 70% des lacs et rivières sont pollués quand bien même il s'agissent de réservoirs d'eau potable pour les populations locales [32]. Le pays est également connu pour subir d'importantes phases de sur-pollution de l'air en zone urbaine, pluies acides et pollutions des sols cultivables. 70 à 80% des cancers mortels en Chine sont dus à l'environnement. Dans ce contexte le nombre de manifestations sociales, appelées par le gouvernement « incident de masse », pour conflit environnementaux ne cesse de croître depuis 1992. Les conséquences de ces manifestations sont souvent lourdes de dégâts humains et marquées de violentes répressions policières. Le gouvernement chinois qui craint néanmoins la menace d'un soulèvement général de la population et reconnaît le climat d'instabilité sociale dans lequel ces conflits plongent certaines régions de plus en plus nombreuses du territoire, crée en 1998 la SEPA,⁴ institution ministérielle compétente pour les questions environnementales. Elle se décline sur le territoire en Bureaux pour la Protection de l'Environnement (BPE) chargés de surveillance opérationnelle dans leurs localités. Cependant leur efficacité sur le terrain reste largement contestée du fait d'une corruption forte au profit de l'intérêt économique des gouvernements locaux.

Considérée en 2015 comme le troisième pollueur mondial derrière la Chine et les Etats Unis [33], l'Inde se retrouve approximativement dans le même cas de figure que celui décrit plus haut pour la Chine. Les populations les plus pauvres subissent d'autant plus les effets de la destruction de l'environnement qu'elles l'utilisent pour vivre (élevage, agriculture). Si les gouvernements restent en faveur du développement économique et ne donnent donc pas de crédit à la transition écologique, les initiatives citoyennes se multiplient pour protéger et optimiser les ressources [34] : protection des forêts et des fleuves, reforestations, zones sans plastiques Cette situation fait de l'Inde un pays parfois considéré comme modèle de développement durable [35] avec notamment l'ambition de produire 40% de son électricité grâce aux panneaux photovoltaïques d'ici 2030.

⁴ National Environment Protection Agency

Le Brésil est un cas plus complexe. Le pays jouit de ressources naturelles exceptionnelles en détenant notamment 60% de la superficie de la forêt amazonienne. La politique environnementale brésilienne est partagée entre protectionnisme, productivisme et politique pionnière [36]. En effet, le pays est coincé entre l'opinion publique internationale, qui appelle et veille à la protection de la plus grande forêt tropicale du monde et sa biodiversité, et son développement économique, qui passe notamment par l'exploitation des ressources et du territoire forestier. Jusqu'alors protégé de la surexploitation par plusieurs lois, le patrimoine amazonien est menacé de plus belle depuis l'élection en 2018 du nouveau président brésilien Jair Bolsonaro. Priorité est mise sur l'exploitation industrielle du territoire, l'augmentation des exportations commerciales du pays et donc la croissance économique. Le respect de l'engagement du Brésil dans l'accord de Paris, signé lors de la COP21 en 2015, n'est pas assuré [37]. Les populations indigènes sont menacées par la suppression des lois relatives à leur droit de territoire. Les pénalités de répression concernant les actes de déforestation, exploitation, chasse et pêche illégales ont été considérablement adoucies voire abolies. La déforestation nécessaire à l'aménagement de terres arables s'accélère. Le pays est au centre de l'attention internationale en termes d'environnement et des combats écologiques mondiaux.

III. PROTECTION DU TERRITOIRE FRANÇAIS

A. Lois applicables

1) Influence de la législation européenne

Suite à la directive européenne 2004/35/CE définissant la responsabilité environnementale, la France applique le principe du pollueur-payeur au niveau de sa législation : « *une entreprise qui cause des dommages environnementaux en est tenue responsable et doit prendre les mesures préventives et de réparations nécessaires et en supporter les coûts* ». Les dommages environnementaux en question sont ceux causés par une des activités énumérées à l'annexe III de la directive, tels que : les industries énergétiques, la production et la transformation de métaux, les industries

minérales, les industries chimiques, la gestion des déchets, la production à grande échelle de pâte de papier et de carton, la teinture de textiles et les tanneries, la production laitière, alimentaire et de viande à grande échelle [38]. Depuis 2007, le règlement REACH (règlement CE n°1907/2006) encadre la fabrication et l'utilisation de produits chimiques sur le sol européen [39] et institue l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Il est mentionné que « *Les entreprises doivent identifier et gérer les risques liés aux substances qu'elles fabriquent et commercialisent dans l'UE. Elles doivent démontrer comment utiliser leurs produits en toute sécurité et informer les utilisateurs de toute mesure de gestion des risques à prendre pour assurer un fonctionnement sécurisé tout au long de la chaîne d'approvisionnement* ».

La directive SEVESO a été mise en place en 1982 au niveau européen [40]. Elle fait suite au rejet de dioxine dans la région de Seveso, en Italie, par l'entreprise ICMESA en 1976 (cf chapitre I-B). Suite à deux révisions, la dernière version SEVESO3 est adoptée en 2012. Elle classe les établissements selon deux seuils de risques industriels majeurs selon la quantité de matières dangereuses stockées sur le site : seuil bas et seuil haut. Cette directive impose notamment l'application sur le terrain du règlement communautaire sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, l'accès du public aux informations en matière de sécurité, sa participation au processus décisionnel et l'accès à la justice, la mise en place d'une politique de prévention des accidents majeurs et l'obligation d'informations à destination des populations dans ce cas. En somme, elle définit un cadre de bonnes pratiques de gestion des risques pour les établissements identifiés en prévoyant notamment l'élaboration de rapports de sécurité (type analyse de risques) à réactualiser tous les cinq ans. Il s'agit d'une contrainte supplémentaire applicable à l'exploitation de certaines Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE), abordées plus loin dans la partie 3) du présent chapitre. Les établissements classés SEVESO sont contrôlés régulièrement par l'inspection des établissements classés [41].

2) Code de l'Environnement

Le ministère de l'Environnement français est créé en 1971 et fusionné en 2007 avec le ministère des Transports et des Equipements. Depuis 2017 il est renommé ministère

de la Transition écologique et solidaire. Le ministère est compétent sur les domaines de l'environnement, du développement durable, de la protection / valorisation de la nature et de la biodiversité, des technologies vertes, de l'énergie et de la transition énergétique, du climat, de la prévention des risques naturels et technologiques, de la sécurité industrielle, des transports / infrastructures et équipements, du réchauffement climatique et pollution atmosphérique et de la gestion durable des ressources rares [42]. Il est segmenté en cinq directions générales d'expertise : la Direction Générale de l'énergie et du climat (DGEC), la Direction Générale des infrastructures, des transports et de la mer (DGITM), la Direction Générale de l'aménagement, du logement et de la nature (DGALN), la Direction Générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction Générale de l'aviation civile (DGAC). Soixante-dix établissements publics, sous la responsabilité du ministère, sont déployés sur le territoire français dont les Directions Régionales de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement (DREAL), l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du travail (ANSES) et l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS).

Les différentes lois relatives à l'environnement sur le sol français sont regroupées dans le code de l'environnement publié suite à l'ordonnance n° 2000-914 du 18 septembre 2000 [43]. Le code comporte sept livres :

- Livre Ier : Dispositions communes
- Livre II : Milieux physiques
- Livre III : Espaces naturels
- Livre IV : Patrimoine naturel
- Livre V : Prévention des pollutions, des risques et des nuisances
- Livre VI : Dispositions applicables en Nouvelle-Calédonie, en Polynésie Française, à Wallis et Futuna, dans les terres australes et antarctiques françaises et à Mayotte
- Livre VII : Protection de l'environnement en Antarctique

3) Législation des Installations Classées pour la Protection de l'Environnement ICPE

Le livre V du code de l'environnement définit les Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) « *ateliers, dépôts, chantiers et, d'une manière*

générale, les installations exploitées ou détenues par toute personne physique ou morale, publique ou privée, qui peuvent présenter des dangers ou des inconvénients soit pour la commodité du voisinage, soit pour la santé, la sécurité, la salubrité publiques, soit pour l'agriculture, soit pour la protection de la nature, de l'environnement et des paysages, soit pour l'utilisation rationnelle de l'énergie (...) Ce décret soumet les installations à autorisation, à enregistrement ou à déclaration suivant la gravité des dangers ou des inconvénients que peut présenter leur exploitation »

Ces installations sont donc affectées à une nomenclature selon l'activité exercée et sont soumises à déclaration (D), enregistrement (E) voire autorisation (A), selon le degré de risque environnemental présenté [44]. Les activités les moins polluantes et les moins dangereuses sont soumises à une simple déclaration en préfecture. L'enregistrement est conceptualisé comme une autorisation simplifiée visant des secteurs pour lesquels les mesures de prévention des inconvénients sont bien connues et standardisées. Ce régime a été introduit par l'ordonnance n°2009-663 du 11 juin 2009, relative au code de l'environnement, et mis en œuvre par un ensemble de dispositions publiées au JO du 14 avril 2010. Pour les installations présentant les risques de pollution les plus importants, l'exploitant doit faire une demande d'autorisation dont le but est de démontrer l'acceptabilité du risque. Dans ce cas, le préfet autorise ou refuse la mise en service de l'établissement. Les installations classées sont soumises à législation spécifique de l'état qui a pouvoir, après mise en service de l'établissement, d'en réglementer le fonctionnement en imposant certaines dispositions techniques de contrôle *via* l'inspection des installations classées (audit *via* des agents assermentés de l'état) et de sanction.

En termes de nomenclature, l'industrie pharmaceutique est classée parmi les industries des biens de consommation et selon 3 secteurs d'activité : la fabrication de produits pharmaceutiques de base, la fabrication de médicaments et la fabrication d'autres produits pharmaceutiques. Deux types d'activités sont présentes : chimie fine (pour la fabrication des principes actifs) et production pharmaceutique (galénique et conditionnement). Au-dehors des risques accidentels, l'enjeu environnemental principal réside dans la forte toxicité des rejets des procédés de fabrication : la chimie fine engendre des déchets fortement polluants et en gros volumes, la production

pharmaceutique rejette majoritairement des déchets issus de rebuts de fabrication et emballages souillés.

4) Loi sur l'eau

La loi de référence relative à la protection de la qualité de l'eau sur le territoire français date de décembre 1964 [45]. Elle introduit prématurément le principe de pollueur-payeur sur six grands bassins hydrographiques définis sur le territoire français, principe qui sera repris dans la directive européenne de 2004 (cf chapitre III-A-1). Le texte législatif dit « loi sur l'eau » est promulgué en 1992. Il définit l'eau comme « patrimoine commun de la Nation » ce qui justifie, pour les communes de plus de 2 000 habitants, de disposer d'un système de collecte et de traitement des eaux usées. Le décret n° 93-743 instaure une classification des activités impactant la qualité de l'eau du territoire. Ces activités sont, sur le même principe que les ICPE définies plus haut, soumises à déclaration ou à autorisation des autorités locales. Il existe également une « nomenclature eau » définissant les installations et activités soumises à réglementation [46]. Le préfet donne les autorisations, il peut donc interdire la mise en place d'une installation ou imposer des précautions particulières avant sa mise en service.

5) Loi « Risques »

Faisant suite à l'explosion de l'usine AZF de Toulouse en 2001 et appuyant la directive européenne SEVESO3 en termes de maîtrise des risques industriels, la loi Risques est établie en 2003 et accompagnée d'un plan d'action global visant à : renforcer les effectifs des inspecteurs des installations classées, créer une cellule d'appui aux situations d'urgences au sein de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), harmoniser la méthodologie des études de dangers présentes dans les rapports de sécurité des établissements ainsi que la mise en place de Plans de Prévention des Risques Technologiques (PPRT) qui couvrent à la fois les infrastructures des établissements classés mais également les sociétés de transport de matières dangereuses [40]. Les PPRT sont majoritairement destinées à protéger les populations avoisinant les sites industriels SEVESO : ils permettent de définir des

zones de risques graduels conditionnant la nécessité d'expropriation/interdiction de construction ou renforcement/construction de bâtiments adaptés au risque industriel.

B. Instances de réglementation et surveillance

1) Directions Régionales de l'Environnement de l'Aménagement et du Logement, DREAL

Les DREAL sont des services déconcentrés du ministère de la Transition Ecologique et Solidaire. Une direction est implantée par région et placée sous l'autorité du préfet de région et des préfets de départements. Il existe 12 DREAL en métropole. L'île de France ne dispose pas de DREAL mais d'une institution similaire qu'est la Direction Régionale et Interdépartementale de l'Environnement et de l'Energie (DRIEE). De même, les départements d'outre-mer sont couverts par des Directions de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DEAL).

La mission principale octroyée à ces établissements est de décliner la politique environnementale de l'état et de la piloter à l'échelle des régions [47]. Elles assurent un rôle de contrôle et de maintien de la sécurité des activités industrielles, de la prévention des pollutions, du bruit, des risques naturels et technologiques et des risques liés à l'environnement, de la gestion des déchets [48]. Elles sont également en charge de l'inspection des Installations Classées pour la Protection de l'Environnement.

2) Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques, INERIS

L'INERIS est un établissement public à caractère industriel et commercial, placé sous la tutelle du ministère chargé de l'environnement [49]. Créé en 1990, il s'agit d'un centre de recherche public qui permet d'approfondir les connaissances publiques en termes de gestion des risques et leurs atteintes sur l'environnement ou la santé des populations.

L'intérêt du travail de l'INERIS est de pouvoir définir des mesures préventives efficaces pour la gestion des risques, apporter des conseils aux entreprises et orienter les

décisions de politique environnementale. L'institut publie notamment de nombreux guides de bonnes pratiques de gestion des risques industriels et dispose d'un service de prestation d'expertise aux industriels issus de différents secteurs (l'énergie, 9% du chiffre d'affaire; le traitement de l'eau et des déchets, 9% ; la chimie, 5%; l'automobile, 4%; ou encore l'aéronautique, 2%) qui représente 26% de son activité (dont 16% du chiffre d'affaire réalisé à l'international).

3) L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ANSES

L'ANSES est un établissement public à caractère administratif placé sous la tutelle des ministères chargés de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation [50]. Il assure les missions de recherche et de veille concernant les risques sanitaires au sens large. Il s'agit donc également d'une agence assurant l'expertise nécessaire à la mise en place de politiques publiques ou au lancement d'alertes sur le territoire français. Elle assure notamment l'évaluation, avant mise sur le marché, des produits chimiques dans le cadre de la réglementation REACH.

Elle comprend également dans son organisation les membres de l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV), autorité française d'évaluation et de gestion du risque pour le médicament vétérinaire.

Etroitement liée à la société civile, le conseil d'administration de l'agence se compose de représentants de l'État, d'acteurs du monde associatif, de professionnels et syndicats, et d'élus qui peuvent saisir l'Agence sur des sujets problématiques à approfondir [51]. Onze laboratoires de recherche sont déployés sur le terrain.

PARTIE II : TRAITEMENT DES EFFLUENTS INDUSTRIELS

I. EFFET DES EFFLUENTS SUR L'ENVIRONNEMENT

A. Définition de la pollution

La pollution est définie dans le dictionnaire comme étant une « *Dégradation de l'environnement par des substances (naturelles, chimiques ou radioactives), des déchets (ménagers ou industriels) ou des nuisances diverses (sonores, lumineuses, thermiques, biologiques, etc.)* ». Scientifiquement on peut définir la pollution comme la présence d'éléments, de matières ou d'énergie dans des concentrations pouvant affecter les écosystèmes [52]. Elle engendre donc des effets directs ou indirects sur la flore et la faune (dont la santé humaine).

L'eau est un élément indispensable à la vie. Depuis relativement peu de temps on la considère comme ressource limitée puisque trop largement exploitée pour être renouvelable de manière naturelle (donc en suivant son cycle). Sous sa forme naturelle, l'eau contient de nombreux gaz dissous parmi lesquels on va trouver principalement l'oxygène, le gaz carbonique, l'azote et le méthane [53]. On trouve également des matières minérales, beaucoup d'ions sous forme dissoute dont majoritairement du calcium (Ca^{2+}), du magnésium (Mg^{2+}), du sodium (Na^+), du potassium (K^+), des carbonates (CO_3^{2-}), des bicarbonates (HCO_3^-), des sulfates (SO_4^{2-}), des chlorures (Cl^-), des nitrates (NO_3^-) et des matières organiques de natures diverses. La qualité minérale de l'eau dépend fortement de la nature rocheuse du terrain. En effet les ions sont majoritairement dissous lors de la percolation de l'eau de pluie sur le sol. On retrouve également des éléments tels que l'arsenic, le cuivre, le cadmium, le manganèse, le fer, le zinc, le cobalt, le plomb sous forme de traces.

La pollution intervient lorsqu'un de ces éléments est présent en concentration anormale et va donc impacter la qualité ou la quantité de l'eau [52].

D'autre part, la matière organique biodégradable, si présente en quantité abondante, va être responsable d'une surconsommation d'oxygène dans le milieu par les bactéries en charge de l'épuration. Si elle est non-biodégradable elle va s'accumuler dans les organismes vivants qui la consomment, pouvant en finalité atteindre des doses toxiques.

D'autres effets spécifiques sont également bien connus [52] :

- Les matières en suspension, de manière générale, obstruent la lumière et gênent donc l'activité de photosynthèse, touchant les premiers maillons de la chaîne alimentaire.
- Les matières grasses, moins denses que l'eau, vont flotter à sa surface et également gêner le passage de la lumière et la photosynthèse. Elles ont également pour effet d'absorber la chaleur. Or, plus la température de l'eau est élevée moins la concentration d'oxygène dissous est importante. On peut donc créer des conditions peu compatibles avec la vie déjà développée et déstabiliser des écosystèmes entiers. Le même mécanisme peut être observé, avec un impact plus critique, pour les hydrocarbures. Ils vont flotter à la surface de l'eau et créer rapidement un revêtement imperméable à l'oxygène. Les écosystèmes sous-jacents se retrouvent alors asphyxiés.
- Les savons génèrent des mousses qui limitent l'oxygénation du milieu.

Chaque réserve hydrique (mer, rivière, lac, etc) possède son propre équilibre créant des conditions de vie sélectives pour la faune et la flore. On comprend ainsi l'impact que d'importants rejets d'origine humaine ont sur de tels milieux.

L'atmosphère est composée d'azote (78%), d'oxygène (21%), des gaz rares (Argon, Néon, Hélium...) ainsi que de vapeur d'eau et de dioxyde de carbone dans les basses couches. On classe les constituants de l'air atmosphérique en deux catégories :

- Les constituants à concentration constante (azote, gaz rares) dans les basses couches de l'atmosphère.

- Les constituants tels que le dioxyde de carbone et la vapeur d'eau, dont la teneur varie dans l'atmosphère.

Le Centre Interprofessionnel Technique d'Etude de la Pollution Atmosphérique (CITEPA) classe les polluants atmosphériques en plusieurs catégories : Gaz à Effet de Serre (GES), polluants responsables d'acidification ou d'eutrophisation⁵, métaux lourds, polluants organiques persistants et particules en suspension [54] :

- L'effet de serre est principalement dû à l'excès dans l'atmosphère de gaz tels que le dioxyde de carbone (CO₂), le méthane (CH₄) et le protoxyde d'azote (N₂O).
- Les radicaux halogénés (issus de la photolyse des composés halogénés tels que les chlorofluorocarbures, hydrochlorofluorocarbures et hydrofluorocarbures) participent à l'appauvrissement de l'ozone stratosphérique (couche haute de l'atmosphère), appelée communément « la couche d'ozone », qui permet de protéger la surface de la terre de rayonnements UV du soleil. A l'inverse, la surproduction d'ozone dans la troposphère (couche basse de l'atmosphère) due à la mise en jeu de réactions photochimiques avec des Composés Organiques Volatils Non Méthaniques (COVNM), du méthane, des oxydes d'azote et du monoxyde de carbone, aggrave l'effet de serre (*Figure 4*). L'ozone est le troisième gaz à effet de serre après le dioxyde de carbone et le méthane.

⁵ Apport excessif d'éléments nutritifs dans les eaux, entraînant une prolifération végétale, un appauvrissement en oxygène et un déséquilibre de l'écosystème.

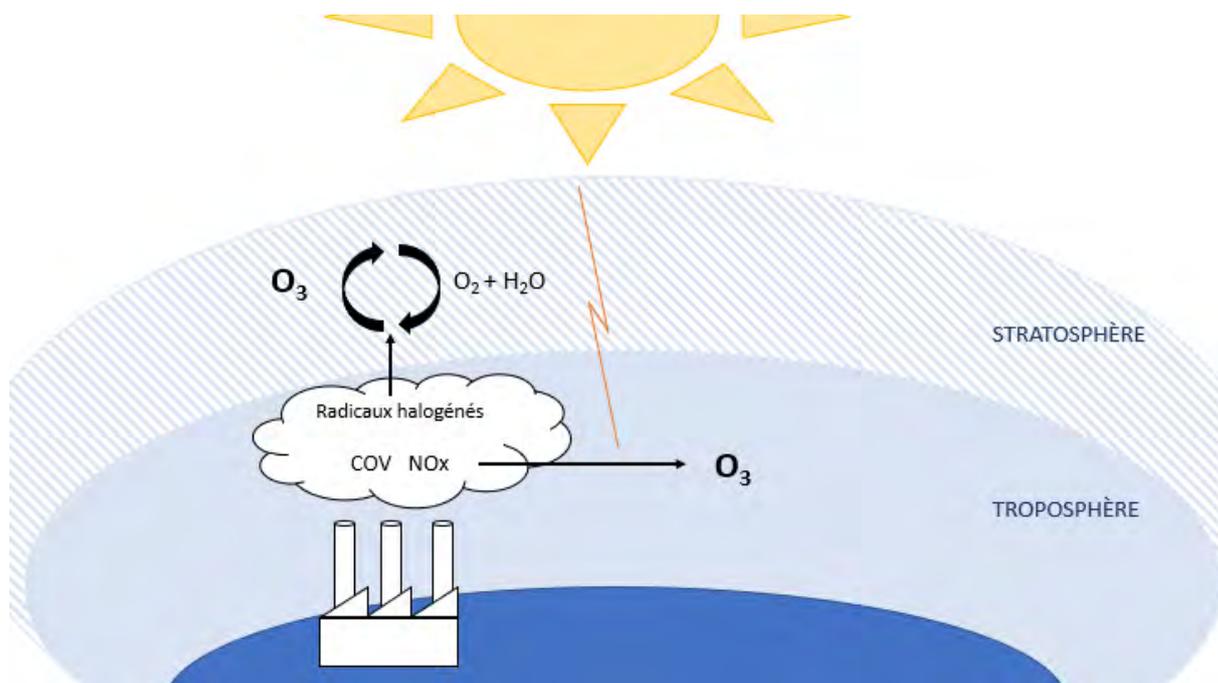


Figure 4 - Schéma simplifié de la problématique Ozone

- Les émissions de dioxyde de soufre (SO_2), d'oxydes d'azotes (NO_x) et d'ammoniac (NH_3) entraînent, selon les conditions atmosphériques, une acidification de l'atmosphère. En effet, ces composés minéraux vont révéler leur potentiel acide lors de leur passage sur certaines couches atmosphériques. La conséquence directe va être l'acidification des eaux de pluies, phénomène de « pluies acides », affectant particulièrement la flore mais participant également à l'acidification des sols et des cours d'eau.
- Les dépôts d'ammoniac ou d'oxydes d'azote, responsables en partie de l'acidification des sols, vont également être responsables d'eutrophisation en augmentant la quantité d'azote disponible dans les sols. Cet enrichissement déstabilise les équilibres chimiques des milieux et peut donc modifier les écosystèmes.
- Les métaux lourds et les polluants organiques persistants vont se disperser dans les différents milieux (air, eau, sol) et être absorbés par les organismes vivants (par ingestion, inhalation ou autres). Comme ils sont difficilement éliminables, ils vont s'accumuler tout au long de la chaîne alimentaire. Leur toxicité apparaît lorsque cette accumulation atteint des doses toxiques chez les êtres vivants.

- Les particules en suspensions sont d'autant plus dangereuses pour la santé qu'elles sont fines, puisqu'elles pénètrent alors plus profondément dans l'arbre respiratoire. Elles sont à l'origine de plusieurs types de pathologies respiratoires, phénomène relativement rapidement décelé dans les grandes villes où ce type de pollution est particulièrement présente. Leur présence dans l'atmosphère gêne également le passage de la lumière ainsi que la photosynthèse. En se déposant sur les feuilles des végétaux elles peuvent également avoir un effet asphyxiant.

B. Quelques chiffres

Le secteur de l'industrie manufacturière est un secteur polluant. Parmi les différents sous-secteurs vont se trouver la chimie fine et la pharmacie.

La chimie fine est liée à la pharmacie dans le sens où elle permet la fabrication de la majorité des matières premières nécessaires à la fabrication du médicament. Les polluants qui vont intervenir sur ce genre d'industries sont majoritairement des solvants, des réactifs, des intermédiaires de réaction, des co-produits, des produits et des agents nettoyants. Ces polluants vont être présents dans les effluents aqueux et gazeux en sortie des ateliers de production et ont un fort potentiel polluant pour l'environnement. Pour exemple, l'usine pharmaceutique A, étudiée à titre d'illustration dans la suite de ce travail, de taille moyenne comptant environ 600 salariés, produit chaque jour 12 tonnes de pollution organique. Ceci correspond à la production journalière d'une ville de 200.000 équivalents habitants.

II. EFFLUENTS GAZEUX

A. Paramètres de pollution

La plus grosse famille de polluants gazeux est celle des Composés Organiques Volatils (COV). Les plus connus sont le méthane, le butane, le toluène, l'éthanol, l'acétone et le benzène qui sont largement utilisés comme solvant dans l'industrie chimique. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, ces composés sont largement impliqués dans le phénomène d'« effet de serre » mais ils peuvent avoir

également des effets toxiques directs sur les êtres vivants. Le benzène, par exemple, est une substance nocive classée CMR de catégorie 1⁶ [55]. Dans ce contexte l'arrêté ministériel du 2 février 1998 fixe les limites de rejets des différents composants dans l'atmosphère [56] :

COMPOSANT COV	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
COV (cas général hors méthane)	> 2kg/h	110 mg/m ³

⁶ Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

COMPOSANT COV	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
<p>COV spécifiques</p> <p>Acétaldéhyde Acide acrylique Acide chloroacétique Acroléine Acrylate de méthyle Anhydride maléique Aniline Biphényles Chloroacétaldéhyde Chloroforme Chlorométhane Chlorotoluène Crésol 2,4-Diisocyanate de toluylène Dérivés alkylés du plomb Dichlorométhane 1,2-Dichlorobenzène 1,1-Dichloroéthylène 2,4-Dichlorophénol Diéthylamine Diméthylamine 1,4-Dioxane Ethylamine 2-Furaldéhyde Méthacrylates Mercaptans Nitrobenzène Nitrocrésol Nitrophénol Nitrotoluène Phénol Pyridine 1,1,2,2-Tétrachloroéthane Tétrachloroéthylène Tétrachlorométhane Thioéthers Thiols O.Toluidine 1,1,2-Trichloroéthane Trichloroéthylène 2,4,5-Trichlorophénol 2,4,6-Trichlorophénol Triéthylamine Xylénol (sauf 2,4-xylénol)</p>	<p>> 1kg/h</p>	<p>20 mg/m³</p>

COMPOSANT COV	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
COV classé CMR	> 10 g/h	2 mg/m ³
COV halogénés portant les mentions de danger H341 (susceptible d'induire des anomalies génétiques) ou H351 (susceptible de provoquer le cancer) ou les phrases de risque R40 (risque cancérigène) ou R68 (risque d'effet irréversible grave).	>100 g/h	20 mg/m ³

Ces différentes limites de rejet sont reprises par les différents arrêtés ministériels applicables aux ICPE [57], [58]. Pour les secteurs de la chimie fine pharmaceutique, l'article 30 de l'arrêté du 2 février 1998 stipule que si la consommation de solvants est supérieure à 50 tonnes/an, la concentration limite de rejet pour les COV non méthanique est de 20 mg/m³. Cette valeur limite passe à 150 mg/m³ si un système de recyclage/ revalorisation des solvants est mis en place [59]. Les valeurs limites pour le méthane CH₄ ainsi que pour le monoxyde de carbone CO sont fixées par arrêté préfectoral⁷ selon les données des entreprises déjà installées dans la zone ainsi que des données climatiques (qui peuvent favoriser ou non certains phénomènes).

Les rejets d'oxydes d'azote, de soufre, l'ammoniac, les métaux et les particules sont également limités par l'arrêté du 2 février 1998, sur le même schéma débit/concentration :

⁷ Sauf si l'exploitant dispose d'une station de traitement des COV par technique d'oxydation. Auquel cas la valeur limite pour le CH₄ est fixée à 50 mg/m³ et celle pour le CO à 100 mg/m³.

COMPOSANT NOx	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
NOx hors protoxyde d'azote (N ₂ O)	> 25 kg/h	500 mg/m ³
NOx (si exploitation bénéficiant d'une station de traitement des effluents gazeux par oxydation)	> 2 kg/h	100 mg/m ³

COMPOSANT SOx	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
SOx	> 25 kg/h	300 mg/m ³

COMPOSANT	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
Ammoniac (NH ₃)	> 100 g/h	50 mg/m ³

COMPOSANT type métaux	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
Cadmium, Mercure, Thallium	> 1 g/h	0,05 mg/m ³ (pour un composant) 1 mg/m ³ (pour la totalité)
Arsenic, Sélénium, Tellure	> 5 g/h	1 mg/m ³ (pour la totalité)
Plomb	> 10 g/h	1 mg/m ³
Antimoine, Chrome, Cobalt, Cuivre, Etain, Manganèse, Nickel, Vanadium	> 25 g/h	5 mg/m ³ (pour la totalité)

COMPOSANT type particules en suspension	DEBIT DE REJET	CONCENTRATION SEUIL DE REJET
Poussières totales	< 1 kg/h	100 mg/m ³
Poussières totales	> 1 kg/h	40 mg/m ³

Ces valeurs limites font l'objet d'une autosurveillance de l'exploitant mais également de contrôles périodiques opérés par la DREAL rattachée. Les contrôles d'autosurveillance font état d'une moyenne des valeurs mesurées sur 24h qui peut être comparée à la valeur limite imposée par l'arrêté préfectoral octroyé à l'exploitant. Cependant, aucune des valeurs mesurées sur 24h ne doit dépasser la valeur limite d'un facteur supérieur à 1,5. Les contrôles périodiques font état d'une moyenne des valeurs mesurées lors du contrôle qui sera comparée à la valeur limite de rejet.

Les technologies de mesures ne seront volontairement pas développées ici, mais elles sont décrites dans différentes normes dont les références sont données dans l'arrêté du 7 Juillet 2009 [60].

B. Technologies de dépollution

1) Composés Organiques Volatils COV

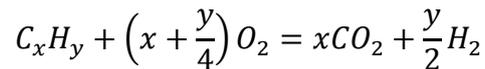
a) Traitement primaire

Le traitement primaire des COV est un traitement à la source. On va chercher à substituer au maximum les produits fortement émetteurs de COV par des produits à plus faible teneur [61].

Si la substitution n'est pas possible ou pas suffisante, des techniques de traitements secondaires sont mises en place. Elles visent à réduire la charge de COV dans les effluents gazeux de l'exploitation. La possibilité de revalorisation est à envisager, la destruction n'étant pas systématique.

b) Traitement secondaire : oxydation destructive thermique et catalytique

La technique la plus répandue pour le traitement des COV est l'oxydation thermique. Il s'agit d'incinérer les gaz avant leur rejet dans l'environnement. La réaction d'oxydation mise en oeuvre peut être généralisée par l'équation suivante [62] :



Seront également formés, selon la composition du mélange de départ, des composés de type oxydes d'azote (NO_x), acide chlorhydrique (HCl), monoxyde de carbone (CO) et dioxyde de soufre (SO_2). Ces polluants secondaires seront à prendre en compte *a posteriori*. La production d'oxydes d'azote dépend notamment de la température d'incinération : elle est favorisée dans le cas de températures très élevées.

Les incinérateurs sont composés d'une chambre de combustion et d'un brûleur (*Figure 5*). Les effluents gazeux à traiter sont chauffés avant d'entrer dans la chambre de combustion, de manière à atteindre leur énergie d'activation. En fin de séjour dans la chambre de combustion les effluents sont refroidis. Les équipements existants aujourd'hui sont composés d'échangeurs de chaleur afin de récupérer l'énergie libérée par les effluents gazeux en sortie d'incinérateur et de les utiliser pour le chauffage en amont, au niveau de l'entrée des effluents [63].

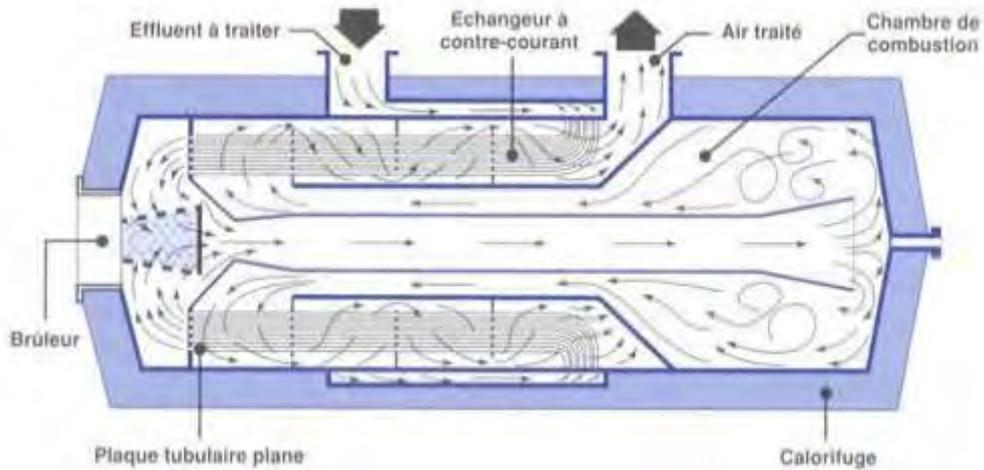


Figure 5 - Schéma d'un système d'oxydation thermique avec échangeur de chaleur intégré. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.

D'autres équipements, sans utiliser un système d'échange de chaleur, utilisent un système à deux ou trois lits en céramique qui sont interchangeables (Figure 6). Le lit de sortie se charge de l'énergie libérée par les effluents gazeux dépollués et devient ensuite lit d'entrée, bénéficiant de cette énergie emmagasinée pour chauffer les gaz.

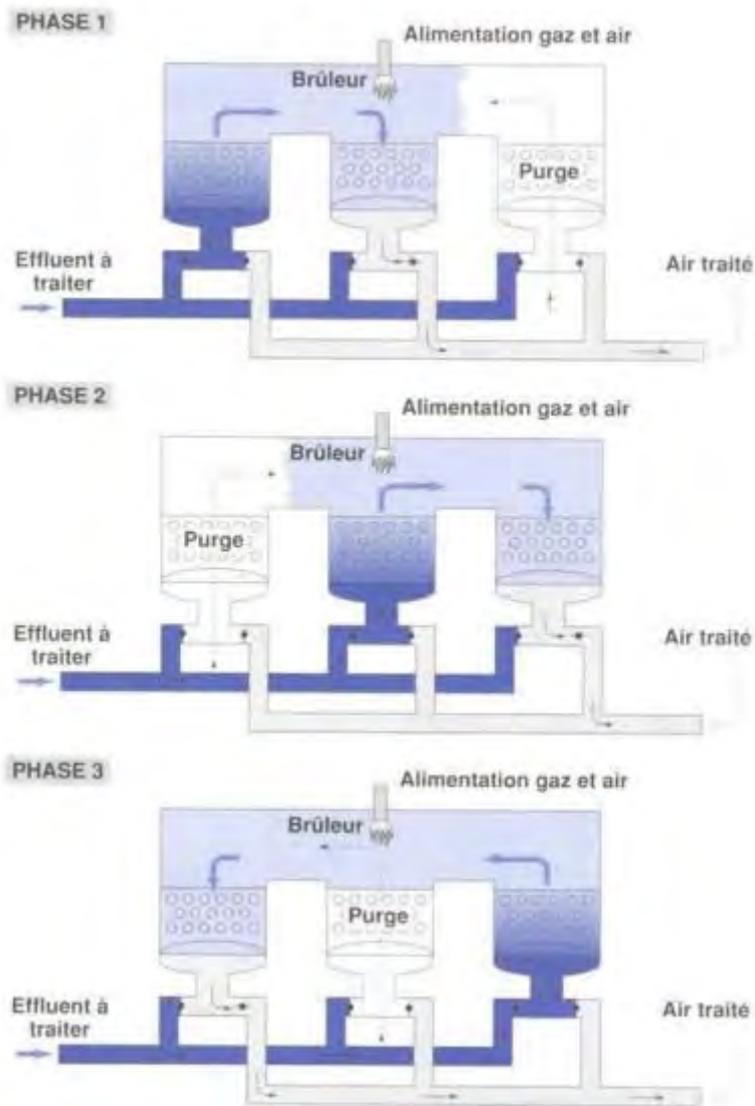


Figure 6 - Schéma d'un système d'oxydation thermique à trois lits. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.

Le choix entre ces deux types d'échangeurs va dépendre du débit, de la concentration nécessaire à l'autothermie et de la nature des COV à traiter. Ces deux systèmes peuvent être autothermes dans certaines conditions (la concentration d'entrée par exemple), c'est-à-dire fonctionner sans apport d'énergie extérieure (ni pour le préchauffage des effluents, ni pour le brûleur).

	OXYDATION THERMIQUE AVEC ECHANGEUR DE CHALEUR	OXYDATION THERMIQUE A LITS EN CERAMIQUE
Température	720 – 760°C	800°C
Temps de séjour	0,5 – 1 s	0,5 – 1 s
Concentration d'entrée	5 – 12 g/m ³	5 – 12 g/m ³
Débit d'entrée	< 30 000 m ³ /h	1 000 - 300 000 m ³ /h
Efficacité de récupération de chaleur	60 – 70 %	90 – 98 %
Concentration d'entrée nécessaire à l'autothermie	6 – 8 g/m ³	2 – 3 g/m ³
Performances de sortie	COVNM < 20 mg/m ³ CO < 100 mg/m ³ NOx < 100 mg/m ³	

On peut choisir d'ajouter un catalyseur dans le processus afin d'abaisser l'énergie d'activation des effluents à traiter (*Figure 7*). Cette méthode d'oxydation catalytique permet de travailler à plus faible température (de 200 à 450°C) et donc d'économiser de l'énergie. Les catalyseurs utilisés sont des métaux précieux (platine, palladium ou rhodium) ou des oxydes métalliques (de Cr, Fe, Mo, Mn, Co, Cu, Ni). Ils ne sont pas consommés pendant l'oxydation mais sont limités par leur durée de vie (de 12 000 à 25 000 heures selon la nature du catalyseur).

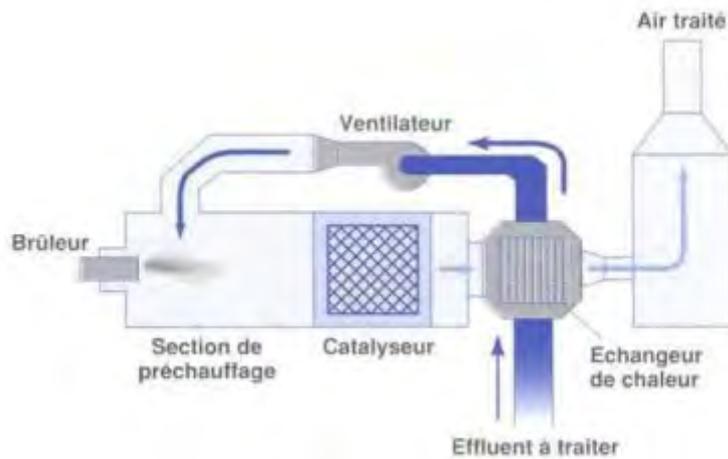
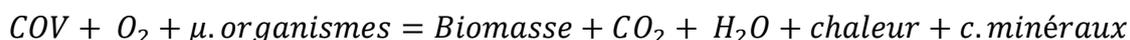


Figure 7 - Schéma d'un système d'oxydation catalytique. Schéma issu de la Fiche Technique « Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique », ADEME, 2014.

	OXYDATION CATALYTIQUE
Température	200 – 450°C
Temps de séjour	0,5 – 1 s
Concentration d'entrée	0 – 12 g/m ³
Débit d'entrée	Jusqu'à 70 000 m ³ /h
Efficacité de récupération de chaleur	Jusqu'à 95 %
Concentration d'entrée nécessaire à l'autothermie	1 – 4 g/m ³
Performance de sortie	COVNM < 50 mg/m ³ NOx < 100 mg/m ³

c) Traitement secondaire : oxydation destructive biologique

Les COV peuvent également être détruits par traitement biologique. A l'image de l'utilisation de bactéries pour épurer les eaux usées (cf. Chapitre III) on peut utiliser une matrice biologique, appelée biofiltre, où la charge micro-organismes va consommer les matières organiques selon l'équation [64] :



Plusieurs configurations d'installations sont possibles : Biofiltre, filtre percolateur ou biolaveur. Le biofiltre constitue le principe de base (*Figure 8*) : les effluents gazeux traversent un support de biomasse où l'oxydation va s'opérer après un temps de séjour suffisant.

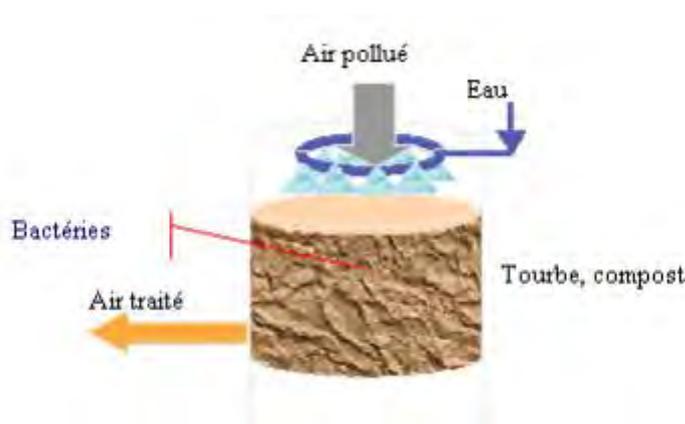


Figure 8 - Schéma d'un filtre biologique. Issu de la fiche technique de l'ADEME : "Traitements biologiques", 2014.

Le filtre percolateur comprend une étape initiale d'absorption du gaz à traiter en phase liquide (eau), suivie d'une distribution de cette eau chargée sur le biofiltre.

Les biolaveurs incluent également une étape initiale d'absorption en phase aqueuse. La différence est que les micro-organismes vont être présents en suspension dans cette phase aqueuse. La seconde étape est de déposer ce mélange COV-micro-organismes sur un support pour favoriser la réaction d'épuration.

De manière générale, le traitement biologique est intéressant économiquement pour traiter les rejets gazeux de débit élevés (100 000 m³/h). On travaille à basse température (15 – 30 °C). Cependant des concentrations en COV < 100 mg/m³ en sortie de traitement sont très difficiles à atteindre. Cette méthode semble moins efficace que le traitement oxydatif pour les COV.

d) Traitement secondaire : Adsorption (avec récupération)

Le matériau utilisé pour l'adsorption est (pour la majorité des cas) le charbon actif. Il peut également s'agir de zéolithe, de gel de silice ou d'autres adsorbants synthétiques (résines ou macromolécules) [65]. L'opération peut être réalisée en lits fixes (configuration la plus répandue dans l'industrie) ou en lits fluidisés. L'adsorbant est régénéré par désorption, ce qui sous-entend que l'on récupère les polluants organiques après traitement. Cette méthode autorise les débits d'entrée allant de 1 000 m³/h à 100 000 m³/h pour des concentrations en COV allant de 1 à 50 g/m³. Le rendement d'épuration peut atteindre facilement 95%. Economiquement la méthode est très avantageuse. L'utilisation de charbon actif permet la prise en charge de polluants de manière non-spécifique et va permettre de couvrir une large gamme de produits.

e) Traitement secondaire : Séparation membranaire (avec récupération)

Cette méthode permet de concentrer les COV à l'aide de membranes sélectives. Il ne s'agit cependant pas d'un procédé de récupération à part entière puisqu'il faudra l'associer à un autre procédé (condensation par exemple) afin de compléter la prise en charge. Les membranes agissent comme des filtres avec une porosité d'ordre moléculaire.

f) Traitement secondaire : Absorption/Lavage (avec récupération)

Souvent associée à l'oxydation thermique ou catalytique des COV, cette méthode permet de prendre en charge les polluants secondaires formés (types oxydes d'azote NO_x, acide chlorhydrique HCl, monoxyde de carbone CO, dioxyde de soufre SO₂ et autres). Les équipements disponibles sont les colonnes à garnissage ou les colonnes à pulvérisation/atomisation [66]. Ces deux colonnes se distinguent par le type d'écoulement utilisé pour mettre en contact le liquide de lavage et le gaz à traiter. Le liquide de lavage majoritairement utilisé est l'eau mais peuvent également être utilisées des solutions chimiques acides ou basiques (soude), ou des solutions oxydantes (eau de javel) dans le but d'augmenter le coefficient de transfert d'un

polluant. La solution de lavage, en sortie de processus, peut être recyclée par distillation/ condensation.

g) Traitement secondaire : Condensation (avec récupération)

La condensation est réalisée par refroidissement et/ou pressurisation. Cette méthode est généralement associée à un autre procédé de récupération des COV.

2) Oxydes d'azote NO_x

Les oxydes d'azote sont des polluants essentiellement émis par des procédés comprenant des combustions à haute température. Ils regroupent le monoxyde et le dioxyde d'azote (NO et NO₂). On distingue différents phénomènes de formation [67]:

- NO_x thermiques, issus de la combinaison d'oxygène et d'azote de l'air sous l'effet de la température.
- NO_x combustibles, issus de l'oxydation de molécules azotées en combustion.
- NO_x précoces, issus de la combinaison d'oxygène et d'azote de l'air sous l'influence de radicaux hydrocarbonés.

Comme décrit sur le chapitre précédent, ils peuvent être formés lors de l'oxydation thermique utilisée pour le traitement des COV. Ce sont principalement des polluants des secteurs pétrochimiques et/ou énergétiques.

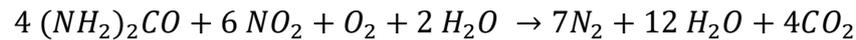
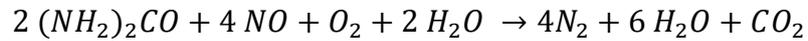
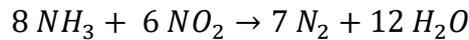
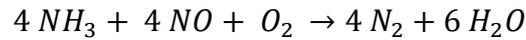
a) Traitement primaire

Comme précédemment, le traitement primaire vise à diminuer les émissions de NO_x à la source. Les techniques existantes visent à maîtriser le taux d'oxygène de l'air de combustion et/ou le taux de combustible. Ces traitements ne seront volontairement pas détaillés ici car ils sont très peu mis en jeu dans l'industrie chimique ou pharmaceutique qui utilisent davantage les traitements secondaires.

b) Traitement secondaire : Réduction catalytique sélective

Ce procédé consiste à injecter un précurseur réducteur dans les fumées à traiter puis à les envoyer dans un réacteur contenant un catalyseur pour la réaction de réduction.

Les deux réducteurs utilisés sont l'ammoniac et l'urée. Ils mettent en jeu les réactions de réduction suivantes [68] :



La température de réaction se situe entre 250 et 380°C. Les catalyseurs les plus utilisés sont des mélanges d'oxydes métalliques (notamment mélange d'oxyde de titane et oxyde de vanadium), des oxydes de fer, des zéolithes et du charbon actif. Ce procédé permet d'abattre jusqu'à 90 % des NO_x présents dans les fumées.

c) Traitement secondaire : Réduction sélective non catalytique

Il s'agit également d'une injection de précurseurs réducteurs dans les fumées à traiter. Cependant on n'utilise pas de catalyseur de réaction en aval. La réaction de réduction est possible par le maintien de fortes températures dans le mélange fumée/ catalyseur (850 -1100°C). Cette méthode permet d'atteindre des taux de réduction de NO_x compris entre 40 et 65% par rapport au mélange initial. Elle présente un bon rapport coût/efficacité.

Dans les deux cas, l'utilisation d'ammoniac comme agent réducteur nécessite un contrôle minutieux des paramètres de réaction. En effet, un mauvais ratio NO_x/NH₃ ou un mauvais mélange NH₃-fumées peut entraîner des rejets de NH₃ non consommé.

3) Oxydes de soufre SO_x

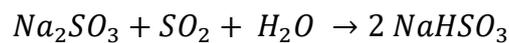
a) Traitement secondaire non régénératif : absorption

Il est possible d'injecter dans les fumées à traiter ou directement dans la chaudière, de la chaux vive ou du bicarbonate de sodium pour réduire les SO_x formés. Ces réducteurs peuvent être injectés à sec ou mélangés à l'eau (afin de favoriser la réaction chimique). Ils peuvent également être utilisés comme solution de lavage des fumées

en sortie de chaudière. Cette dernière technique de lavage présente la meilleure efficacité d'élimination des SO_x, avec 98% d'efficacité contre maximum 70% pour les voies sèches ou semi humides, cependant elle est économiquement très coûteuse.

b) Traitements secondaires régénératifs

Le procédé régénératif le plus connu est le *procédé de Wellman Lord* [69]. Il consiste à absorber les SO_x contenus dans les fumées dans une solution de sulfite de sodium :



Le SO₂ peut ensuite être désorbé par chauffage de la solution : le SO₂ va repasser sous forme gazeuse avec de la vapeur d'eau que l'on va pouvoir condenser afin d'obtenir, en finalité, un gaz à teneur élevée en dioxyde de soufre. Mélangé à du sulfure d'hydrogène (H₂S) et brûlé partiellement, il permet de régénérer du soufre pur.

Le SO₂ peut également être adsorbé sur charbon actif et désorbé sous forme d'acide sulfurique réutilisable [70].

4) Polluants organiques persistants

Les polluants organiques persistants les plus problématiques pour l'industrie chimique ou pharmaceutique sont les dioxines et furanes. Ils peuvent être pris en charge, dans les effluents, grâce à trois techniques.

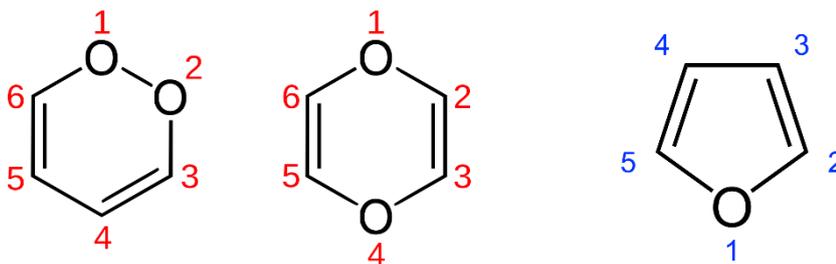


Figure 9 - A droite : Structure chimique générale des furanes (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Dioxine>). A gauche : Structure chimique générale des dioxines (<https://fr.wikipedia.org/wiki/Furane>).

a) Traitement des poussières

Les dioxines et furanes vont être retrouvés dans les poussières des fumées de combustion. Un traitement efficace des poussières permet une dépollution des formes particulaires (cf. sous-chapitre 5).

b) Traitement par adsorption

L'adsorption peut être faite sur charbon actif ou coke de lignite⁸. On injecte préférentiellement l'adsorbant en amont d'un système de séparation des poussières qui permet une récupération de ce réactif.

5) Poussières et particules

Il existe plusieurs techniques de dépoussiérage en fonctions des caractéristiques des particules à éliminer.

a) Cyclones

Les cyclones permettent d'éliminer les poussières en utilisant la force centrifuge et le phénomène de sédimentation (*Figure 9*). Le gaz est mis en rotation dans un cyclone de manière à plaquer les particules sur les parois afin de favoriser leur agglomération. Une fois agglomérées, elles sédimentent sous l'effet de la pesanteur. L'air épuré va remonter vers le haut de l'équipement où une sortie est aménagée sous forme d'une cheminée centrale.

⁸ Charbon de lignite (roche sédimentaire) obtenu par cokéfaction du lignite à 950°C.

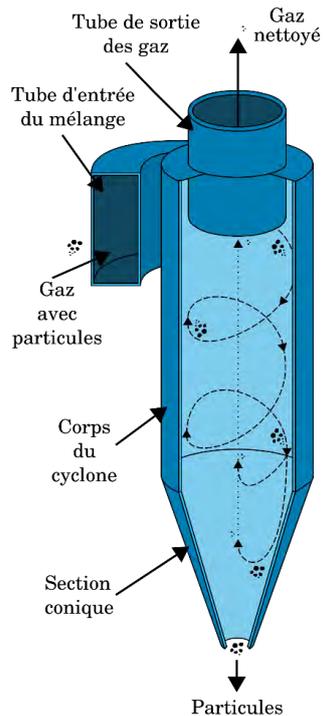


Figure 10 - Schéma et principe de fonctionnement d'un système de dépoussiérage cyclonique.
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_\(s%C3%A9paration\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_(s%C3%A9paration))

Ce type de technologie est adapté pour les particules de diamètre élevé ($> 5 \mu\text{m}$) [71]. Il peut être équipé d'un système d'électrodes afin de charger les particules présentes dans le cyclone et favoriser ainsi leur attraction vers la paroi de l'appareillage [72]. Cette technique reste privilégiée du secteur pétrochimique.

b) Laveurs Venturi

Cette technique utilise le principe de lavage, développé plus haut dans le sous chapitre concernant les COV. Elle n'est pas adaptée aux poussières à proprement parler du fait du risque de colmatage accru par le traitement en phase humide. Elle va être privilégiée pour des particules fines (jusqu'à $0,5 \mu\text{m}$) spécifiques, corrosives ou dangereuses (acides par exemple). Nous ne détaillerons pas plus ces laveurs qui sont peu utilisés dans le secteur chimique ou pharmaceutique.

c) Filtres à manches

Les filtres à manches utilisent le principe de séparation des corps par couche filtrante poreuse (Figure 10). Les manches constituent la surface de séparation des particules

et poussières de l'air épuré. L'équipement se présente comme une trémie où l'air à traiter entre dans la partie basse et remonte vers la partie haute en traversant les manches filtrantes. Les poussières et particules sont récupérées *via* le « gâteau de filtration ».

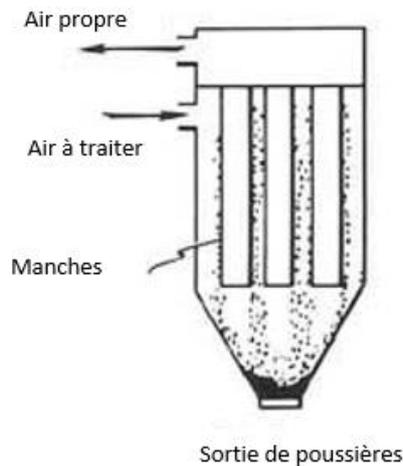


Figure 11 - Schéma et principe de fonctionnement d'un filtre à manche utilisé pour le traitement particulaire des effluents gazeux industriels. Issu et traduit du schéma [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_\(s%C3%A9paration\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cyclone_(s%C3%A9paration))

Ce type de technologie est largement utilisé dans l'industrie chimique et pharmaceutique. Il permet d'obtenir de bons rendements (jusqu'à 99%) sur le traitement des particules fines ($<1 \mu\text{m}$) mais aussi de polluants sous forme gazeuse en utilisant des techniques d'adsorption en amont du système [71], [72]. Des précautions sont néanmoins à prendre en compte concernant la température des gaz à filtrer pour éviter tout risque d'incendie ou d'endommagement du média filtrant (température de fonctionnement généralement recommandée $< 250^\circ\text{C}$). Ceci est un élément de conception important, notamment pour les installations comprenant un système d'oxydation thermique amont.

d) Electrofiltres

Les électrofiltres utilisent la force électrostatique, induite par l'effet d'électrodes émissives, pour attirer les particules en suspension dans l'air vers des électrodes réceptrices (se présentant sous forme de plaques). Ce procédé peut être opéré en forme sèche (où l'on minimise l'usure de l'équipement) mais aussi en forme humide où il peut être associé à un traitement des polluants par absorption. Il s'agit cependant

d'un procédé peu utilisé pour les secteurs de la chimie et de la pharmacie, par conséquent nous ne le détaillerons pas plus ici.

C. Exemple d'application industrielle : traitements des effluents gazeux sur le site pharmaceutique A.

Le site pharmaceutique A est un site chimique qui fabrique les matières premières de plusieurs sociétés pharmaceutiques. Il dispose de ses propres installations pour le traitement de ses effluents gazeux. Il constitue un excellent exemple de mise en application des techniques décrites dans le sous chapitre précédent. Le schéma-bloc du processus de traitement est présenté en Annexe I.

1) Sources d'effluents gazeux

Sur le site, les sources de gaz polluants sont essentiellement les solvants utilisés comme matière première. Les procédés sont séparés par ateliers de fabrication. Chaque atelier est relié au circuit de collecte des effluents gazeux, dans lequel il va rejeter les gaz libérés par les différents équipements de production mais aussi les événements des cuves de stockage. Sont également reliés au circuit, les événements des cuves du parc à solvant, zone de stockage réglementaire de tous les solvants du site. Les évaporations du bassin tampon de la centrale interne de traitement des eaux usées sont également collectées dans le circuit des effluents gazeux. L'ensemble de ces émissions représente un débit volumique moyen de 5000 m³/h pour l'usine en pleine activité. Les effluents gazeux de ces différentes sources sont mélangés avant leur entrée dans le processus de traitement. Ils circulent entre les différents équipements grâce à un système de ventilation/aspiration appliqué sur la majorité du circuit.

2) Oxydation thermique

Les effluents sont envoyés en premier lieu dans un incinérateur avec un débit d'entrée de 1 m³/h. La chambre de combustion est maintenue à une température moyenne de 1100°C. L'équipement se présente sous l'aspect d'un four cylindrique vertical, dans lequel les effluents à traiter entrent par la partie basse où se trouve également le

brûleur (alimenté au gaz de ville). Les fumées d'incinération remontent dans la partie haute où elles continuent leur circuit vers la chaudière.

3) Echange de chaleur

La chaudière est un échangeur de chaleur qui permet de refroidir les fumées émises (1100°C) à une température de 300°C grâce à un circuit d'eau froide. En récupérant l'énergie thermique cédée par ces fumées chaudes, l'eau va être vaporisée et utilisée comme fluide calorporteur pour d'autres équipements de l'usine (réacteurs notamment). Le débit de vapeur d'eau redistribuable en sortie de chaudière peut atteindre jusqu'à 12 T/h ce qui permet à l'usine d'être autotherme en été (où le besoin est évalué à 9 T/h).

4) Lavage 1

Les fumées refroidies passent ensuite dans une première colonne de lavage à l'eau afin d'en extraire les résidus chlorés. On récupère, en pied de colonne, une solution de HCl à 6% (concentration maximale fixée et surveillée par capteur conductimétrique) qui est envoyée vers la station d'épuration des eaux usées. L'eau utilisée pour la colonne tourne en circuit fermé jusqu'à cette charge de 6% en acide chlorhydrique avant d'être renouvelée.

5) Lavage 2

Un deuxième lavage à la soude est mis en place afin de neutraliser les autres constituants acides présents dans les fumées. Dans cet équipement encore, la solution de NaOH tourne en circuit fermé jusqu'à atteindre un pH défini *a priori*, proche de la neutralité.

6) Filtration des poussières

Les fumées sont ensuite envoyées vers un filtre à manche. Les poussières recueillies en sortie sont essentiellement des particules de NaCl, stockées dans des *big-bags*⁹ et prises en charge, à *posteriori*, par des prestataires de service.

7) Réduction catalytique sélective des oxydes d'azote NO_x

La dernière étape du processus est un traitement secondaire des oxydes d'azote par réduction catalytique sélective. Le précurseur réducteur utilisé est l'ammoniac NH₃ et le catalyseur est un mélange d'oxydes métalliques. Le mélange de catalyse est renouvelé environ une fois par an, ce qui représente une charge de 150 000 euros à l'entreprise.

8) Rejets finaux

En sortie du processus, les fumées sont évacuées dans le milieu extérieur par une cheminée de sortie. Cette cheminée comporte un ensemble de capteurs qui permettent d'établir un monitoring en continu des différents composants à teneur normée (COV, HCl, NO_x, NH₃ ...). Un technicien a la tâche de surveiller en continu le bon fonctionnement de l'installation. Le poste tourne en 5*8.

Depuis l'incident du site de Mourenx en 2018, la DREAL d'Occitanie a demandé au site pharmaceutique A de justifier d'une installation alternative en cas de panne ou de dysfonctionnement sur la centrale existante. Initialement l'arrêté préfectoral, délivré au site, autorise une durée maximale de 30 jours de non-fonctionnement pour maintenance et 20 jours de non-fonctionnement pour panne de l'installation. Ceci signifie que l'usine a l'autorisation de rejeter ses effluents gazeux dans l'environnement sans traitement pendant 30 jours maximum. Cette situation n'est plus souhaitable, d'où la nécessité de disposer d'une solution de dépollution « en mode dégradé ». Une centrale de traitement par adsorption au charbon actif est actuellement en phase de test sur le site.

⁹ Appellation spécifique utilisée pour les sacs souples industriels de grande contenance.

III. EFFLUENTS LIQUIDES

A. Paramètres de pollution

Les entreprises ont plusieurs options pour assurer le traitement de leur eaux usées :

- Faire appel à une entreprise extérieure spécialisée qui vient récupérer les effluents aqueux industriels pour les traiter sur des sites privés dédiés.
- Rejeter les eaux usées dans le réseau communautaire pris en charge par les stations d'épuration municipales. C'est l'option majoritairement choisie par les entreprises pharmaceutiques n'utilisant pas de produits en concentration toxique. Elle dépend de la capacité de la station d'épuration à prendre en charge les polluants présents dans les eaux usées industrielles.
- Traiter les eaux usées en interne en installant une station d'épuration sur le site. Cette option a l'avantage d'être dimensionnée pour l'entreprise, de comporter des technologies spécialisées, et s'avère plus rentable pour les sites chimiques qui utilisent des solvants et des produits toxiques en grande quantité.

Dans tous les cas, les eaux usées industrielles sont rejetées à terme dans les cours d'eau naturels (au même titre que les eaux usées domestiques et les eaux pluviales). On contrôle donc différents types de paramètres et indicateurs relatifs à la qualité de l'eau rejetée.

1) Paramètres généraux

PARAMETRE	LIMITE DE REJET [59]
Température	< 30°C ¹⁰
pH	5,5 < pH < 8,5 ¹¹
Couleur	< 100 mg Pt/L ¹²

¹⁰ Pouvant aller jusqu'à 50°C dans certaines conditions particulières.

¹¹ 9,5 si neutralisation alcaline.

¹² Echelle platine, de comparaison visuelle de la couleur des liquides clairs et transparents.

2) Paramètres organiques

La dégradation des matières organiques dans le milieu naturel est rendue possible par l'activité des micro-organismes présents.



La quantité d'oxygène consommée par cette réaction de biodégradation peut être mesurée au fil du temps. Elle est utilisée aujourd'hui comme référence de pollution organique au travers de l'indicateur appelé Demande Biochimique en Oxygène (DBO). On note, de manière générique, DBO_t où t représente le nombre de jours écoulés entre le début de la réaction de biodégradation et la mesure de la consommation en oxygène [52]. La DBO_5 est donc la quantité d'oxygène consommée après 5 jours de digestion micro-organique. Il s'agit de la valeur de référence utilisée par l'arrêté ministériel du 2 février 1998, posant les limites de rejets générales aux ICPE.

La DCO est la Demande Chimique en Oxygène. Il s'agit de la quantité d'oxygène nécessaire à l'oxydation chimique des substances contenues dans les eaux usées, par des agents oxydants tels que le dichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$) ou le permanganate de potassium ($KMnO_4$). Elle comprend donc à la fois l'oxydation de matières organiques biodégradables, non-biodégradables et de matières minérales. Par conséquent, elle est toujours supérieure ou égale à la DBO_{21} ¹³.

PARAMETRE	FLUX MAXIMAL JOURNALIER	LIMITE DE REJET
Matière en suspension	15 kg > 15 kg	100 mg/L 35 mg/L
DBO_5	30 kg > 30 kg	100 mg/L 30 mg/L
DCO	100 kg > 100 kg	300 mg/L 125 mg/L

¹³ La DBO_{21} est considérée comme la DBO de consommation totale des composés organiques biodégradables

3) Azote et Phosphore

L'azote global comprend l'azote organique, l'azote ammoniacal et l'azote oxydé. Le phosphore comprend le phosphore total organique et non-organique.

PARAMETRE	FLUX MAXIMAL JOURNALIER	LIMITE DE REJET
Azote global	Entre 50 et 150 kg Entre 150 kg et 300 kg > 300 kg	30 mg/L Moyenne mensuelle de 15 mg/L Moyenne mensuelle de 10 mg/L
Phosphore total	Entre 15 et 40 kg Entre 40 et 80 kg > 80 kg	10 mg/L Moyenne mensuelle de 2 mg/L Moyenne mensuelle de 1 mg/L

4) Substances caractéristiques des activités industrielles

Les limites de rejet pour les substances caractéristiques industrielles sont données en Annexe II.

B. Les centrales de traitement des eaux usées

1) Prétraitements et traitements primaires

Il s'agit de traitements essentiellement mécaniques d'épuration des eaux. Ils ont pour but d'éliminer les matières grossières solides, en suspension ou non, ainsi qu'une partie des graisses des eaux usées sous leur forme brute [73].

a) Dégrillage

Les grilles sont utilisées pour écarter les solides grossiers en entrée de station. Elles ont un rôle dans la prévention de l'endommagement des équipements de type pompes, vannes ou canalisations en aval. Elles sont classées selon l'espacement disponible entre les barreaux qui confère une sélectivité plus ou moins fine des solides à écarter lors de l'opération de dégrillage :

- Pré-dégrillage : barreaux espacés de 30 à 100 mm

- Dégrillage moyen : barreaux espacés de 10 à 30 mm
- Dégrillage fin : barreaux espacés de 3 à 10 mm

Il est préconisé de disposer d'un système de deux grilles au moins sur une installation, du fait du nettoyage régulier imposé par l'accumulation de solides sur le support.

b) Dessablage

Les dessableurs sont des équipements qui utilisent le principe de sédimentation pour séparer les particules grossières en suspension ($> 0,2$ mm). En pratique il s'agit de bassins de sédimentation dans lesquels les eaux usées ne dépassent pas 5 minutes de temps de séjour. Il existe des dessableurs longitudinaux, canaux où le flux entrant arrive horizontalement et où les particules vont sédimenter en suivant une diagonale, et les dessableurs aérés, où l'écoulement va être imposé rotatif afin de faciliter la séparation des corps les plus lourds.

c) Dégraissage, déshuilage et flottation

Un dégraissage est nécessaire, en amont du traitement biologique, pour les eaux usées particulièrement chargées car elles interfèrent avec les processus de séparation en aval : leur présence favorise le développement de micro-organismes filamenteux qui sont difficiles à décanter. Il s'agit d'une problématique marquée pour le secteur de l'industrie agro-alimentaire [73]. En pratique, les graisses et huiles sont prélevées de la surface de l'eau par un système racloir [74]. La séparation des corps gras peut être améliorée par addition d'air. Les bulles d'air vont entraîner les particules colloïdales à la surface du bassin. On augmente donc la vitesse ascensionnelle des colloïdes et les performances de dégraissage pour des temps de séjour acceptables. Des agents surfactants peuvent également être utilisés afin d'abaisser la tension de surface des bulles d'air dans le bassin et favoriser la formation de mousses en surface, emprisonnant les composés à séparer [75].

d) Décantation primaire

Plus fine que le dessablage, la décantation primaire permet de finir d'éliminer jusqu'à 55% des matières en suspension présentes dans les eaux usées brutes [76]. On

récolte des boues primaires. Elle est souvent accompagnée de traitements par floculation-coagulation qui permettent d'agglomérer les particules fines en « *flocs* » et d'optimiser ainsi le processus de sédimentation. Un agent coagulateur va permettre de diminuer le potentiel électrostatique de surface de colloïdes ou autres particules chargées [77]. En diminuant ce potentiel on diminue les forces de répulsion entre les particules qui vont alors avoir tendance à s'agglomérer. Les principaux coagulants utilisés sont le sulfate d'aluminium $Al_2(SO_4)_3$, l'aluminate de sodium $NaAlO_2$, le chlorure ferrique $FeCl_3$, le sulfate ferrique $Fe_2(SO_4)_3$ et le sulfate ferreux $FeSO_4$.

2) Traitements secondaires

Les traitements secondaires utilisent des procédés d'épuration biologique afin d'éliminer la matière organique. On met donc en jeu des micro-organismes afin de dégrader les différents polluants selon la réaction décrite en début de chapitre (IIIA) [78]. Il existe des procédés extensifs et intensifs [76].

a) Procédé extensif : lagunage

Le lagunage consiste à utiliser des bassins peu profonds mais de grande surface, chargés en micro-organismes, afin de laisser opérer l'activité de biodégradation des composés en conditions naturelles. L'oxygène nécessaire à la biodégradation diffuse naturellement dans le milieu. Cette technique n'est pas adaptée aux eaux usées à forte charge polluante et à débit élevé, ce qui fait qu'elle est très peu utilisée pour le traitement des eaux industrielles. Nous ne détaillerons pas plus cette technique ici.

b) Procédé intensif à boues activées

Ces techniques consistent à utiliser des bassins aérés chargés en micro-organismes (en suspension) pour traiter les polluants présents dans l'eau. On parle de réacteurs biologiques. Ce sont les procédés les plus répandus.

Une action de brassage mécanique et/ou une injection d'air force la réaction de biodégradation en homogénéisant le milieu en polluants, en micro-organismes et en oxygène [79]. On trouve des systèmes de turbines de fond et/ou d'aérateurs de surface pour le brassage mécanique. Les systèmes utilisant une injection d'air sont

majoritairement dotés de diffuseurs, éléments de matière poreuse installés en fond de bassin qui vont diffuser soit de l'air capté en extérieur soit de l'oxygène pur (*Figure 11*).



Figure 12 - Image de gauche : Bassin biologique aéré à turbine flottante. Image de droite : Bassin biologique aéré à diffuseurs. Schémas issus du support de cours « Traitements secondaires dans le traitement des effluents », M. Fernandez, 2019 [79].

La biomasse opérant dans le bassin va former des floccs qui sédimentent au fond. On parle de boues actives. Ces boues suivent un circuit de purge/recyclage pour éviter tout engorgement dû à la croissance de la biomasse au cours de la réaction de digestion. Les débits de recyclage oscillent entre 50 et 100% du débit d'entrée d'eau. La consommation optimale de polluants est obtenue en phase de croissance des micro-organismes. Ces conditions sont valables pour des ratios $DBO_5/N = 17$ et $DBO_5/P = 150$. Pour les effluents industriels il est courant de devoir compléter les réacteurs biologiques en azote et en phosphore afin de remplir ces conditions. Dans ce cas on utilise le plus souvent de l'ammoniac, des sulfates d'ammonium ($(NH_4)_2HPO_4$ et $NH_4H_2PO_4$) ou de sodium (NaH_2PO_4).

c) Procédés intensifs à culture fixe

Ces procédés utilisent des micro-organismes fixés sur un support. Ils vont être intéressants pour le milieu industriel puisqu'ils présentent une bonne résistance aux chocs toxiques. En effet les micro-organismes s'organisent en biofilm sur les supports. Ils sont donc plus résistants à des variations de nature des effluents en comparaison aux procédés utilisant les micro-organismes en suspension.

Les différents systèmes existants sont les lits bactériens et les disques biologiques. Dans le premier cas, on se base sur le principe d'un filtre percolateur chargé en micro-organismes, où les effluents vont être déposés sur la partie haute pour traverser le

système et être récupérés dans la partie basse. Le filtre est alimenté en oxygène et une recirculation du drainage inférieur est possible afin d'augmenter les performances d'élimination. Dans le deuxième cas on va utiliser un ensemble de disques coaxiaux, chargés en micro-organismes, placés dans un canal où arrivent les effluents (*Figure 12*). L'oxygénation est permise par la rotation des disques. Ce système est très économique en terme d'énergie mais n'est efficace que sur des effluents relativement peu chargés.

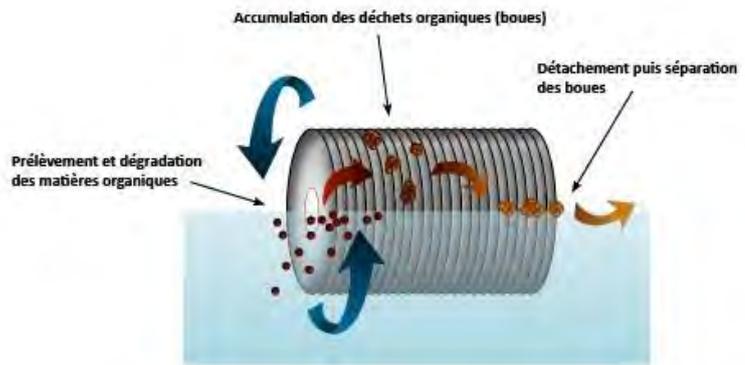


Figure 13 - Image de gauche : Equipement de type lit bactérien (issu du support de cours « Traitements secondaires dans le traitement des effluents », M. Fernandez, 2019.). Image de droite : schéma d'un système d'épuration à disques biologiques (Issu du site de la station d'épuration de Capens en Occitanie, 2018).

Tous les traitements secondaires intensifs présentés ci-dessus (boues activées et culture fixe) vont nécessiter une décantation secondaire afin de récupérer les boues inactives à détruire. Un bassin de décantation secondaire, appelé aussi clarificateur, est donc le plus souvent à prévoir lors de la mise en place de ces technologies.

d) Biofiltration

Les effluents aqueux peuvent être traités sur biofiltre au même titre que les effluents gazeux (cf. Chapitre 1-B). L'avantage du biofiltre est de pouvoir assurer simultanément les étapes d'épuration et de clarification des effluents aqueux.

3) Traitements tertiaires

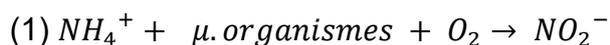
Après les étapes de dépollution organique, des polluants plus durs peuvent persister dans les eaux résiduaires. Dans ce cas on utilise des techniques de dépollution complémentaires plus spécialisées dites tertiaires.

a) Elimination de l'azote

L'azote est essentiellement présent dans les effluents aqueux sur forme d'azote organique ammonifiable¹⁴ ou réfractaire (sous forme soluble et particulaire) et d'azote ammoniacal (NH_4^+) [80]. Les formes particulières vont pouvoir être éliminées lors des différents processus de décantation et les formes organiques vont pouvoir être prises en charge lors des traitements biologiques. L'azote organique va passer sous forme ammoniacale par digestion bactérienne :



Lorsque cette concentration d'azote ammoniacal est trop élevée il est nécessaire de la traiter, notamment au vu des normes de rejet strictes en matière d'azote. Pour cela on utilise un procédé biologique de nitrification-dénitrification en deux étapes. La première étape consiste à utiliser des bactéries autotrophes nitrifiantes en présence d'oxygène dissous, qui vont assurer une réaction de nitritation (1) suivie d'une nitratation (2) :



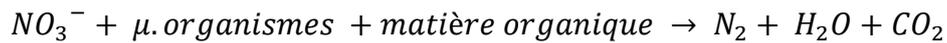
Les micro-organismes mis en jeu lors de cette réaction sont de type *Nitrosomonas*, *Nitrosococcus* et *Nitrospira*.



Les micro-organismes mis en jeu lors de cette deuxième étape sont des bactéries nitriques du genre *Nitrobacter*.

La deuxième étape est liée à l'assimilation anaérobie des nitrates par les bactéries hétérotrophes lors de leur consommation de matière organique :

¹⁴ Transformable en azote ammoniacal (NH_4^+)



Ainsi on obtient de l'azote moléculaire sous forme gazeuse qui va s'échapper dans l'atmosphère.

Les équipements utilisés pour mettre en place ce procédé sur le terrain sont les mêmes que pour les traitements secondaires, avec cependant un réglage différent de l'oxygénation (réacteurs biologiques, filtres percolateurs et biofiltres).

b) Elimination du phosphore

Le phosphore est utilisé par les bactéries, comme agent eutrophisant, avec la constitution de la biomasse en réacteur biologique [81]. Cependant, comme nous l'avons vu plus haut, si le ratio DBO₅/P des effluents entrants dépasse 150 les conditions de dégradation biologiques ne sont pas optimales. Dans ce cas on choisira de réaliser un pré-traitement de type floculation-coagulation en utilisant des sels métalliques (en particulier fer et aluminium). On pourra alors le retrouver dans les boues issues de la décantation primaire (boues primaires).

c) Ozonation

L'ozonation est une réaction chimique d'oxydation. Utilisée initialement pour la destruction des germes pathogènes elle est également utilisée pour répondre à des problématiques de pollution dure¹⁵ (métaux, azotures...). L'ozone est un oxydant puissant et non sélectif. Il est instable et doit être produit sur le lieu d'utilisation, ce qui en fait une technique coûteuse.

¹⁵ Pollution résistante aux traitements précédents

C. Exemples de centrales de traitement des eaux industrielles

1) Site pharmaceutique A

La station d'épuration du site A est dimensionnée pour un flux d'eaux usées moyen de 12 tonnes par jour. Le schéma bloc du procédé utilisé est donné en annexe III

a) Dégrillage

Les effluents subissent un pré-traitement par dégrillage avant entrée dans la station. Ils sont ensuite envoyés vers un bassin tampon permettant de lisser le flux d'entrée dans la station. Ce bassin tampon d'une capacité de 5000 m³ est agité/aéré. Comme le site travaille avec de nombreux solvants qui composent les effluents entrant dans la centrale, il est couvert afin de renvoyer les émissions gazeuses vers la station de traitement des gaz.

b) Flottation

L'addition de sel d'alumine permet d'éliminer 50% du phosphore présent dans les eaux industrielles à ce niveau. Une addition de polymère permet simultanément de faire flocculer les particules fines en suspension. L'installation permet de récupérer des boues en fond de bassin et des mousses en surface.

c) Traitement biologique

Le bassin biologique est compartimenté en trois parties : deux parties aérobies et une partie anaérobie. Cette configuration permet la dégradation des composés organiques dans un premier temps puis l'élimination de l'azote par nitrification-dénitrification.

d) Filtration clarifiante

Pour plus de performances, le site dispose, à la place d'un clarificateur, d'un système de filtration clarifiante tangentielle sur céramique. Cette méthode, peu conventionnelle, est très efficace pour la clarification de l'eau en sortie du traitement biologique mais demande une maintenance importante.

e) Traitement des boues

Les boues recueillies sur les filtres en céramique vont être centrifugées afin d'en éliminer l'eau au maximum. Elles sont ensuite prises en charge par un prestataire de service pour destruction ou revalorisation.

Un monitoring en continu permet de contrôler les eaux épurées avant rejet dans le cours d'eau voisin. Ces contrôles par capteurs permettent de suivre la température, le pH, les composés organiques totaux et l'azote total. Tous les mois un rapport d'autosurveillance est envoyé à la DREAL et une inspection sur le terrain est faite tous les ans.

f) Projet « micropolluants »

Le site travaille actuellement sur un projet de traitement des micropolluants, molécules présentant un risque sanitaire retrouvées sous forme de traces dans les effluents liquides, par installation d'un système de filtration sur charbon actif en toute fin du processus d'épuration. Ce projet devrait être étendu à terme sur tous les sites du groupe disposant de centrale de traitement des eaux usées.

2) Site pharmaceutique B

Le site B étudié, situé dans l'Oise, dispose de sa propre centrale de traitement des eaux usées. Le site fabrique des produits semi-finis sous forme sèche essentiellement.

La station est dimensionnée pour prendre en charge environ 200 m³ d'effluents liquides par jour. Le schéma bloc du procédé est présenté en annexe IV.

a) Lissage

Un premier bassin sur la station sert de tampon. Son utilité est due principalement aux fluctuations de débit d'entrée des effluents qui vont dépendre de l'activité dans les ateliers de fabrication. Ce bassin permet d'alimenter le reste de la station avec un flux continu. Il sert aussi à contrôler et ajuster les paramètres physico-chimiques des effluents avant leur entrée dans la centrale (température, pH, oxygénation).

b) Dégrillage

Un dégrillage fin est effectué en pré-traitement. Les particules grossières sont séparées des eaux usées.

c) Décantation primaire

Une décantation primaire, sans ajout de coagulateur ou flocculateur, est effectuée pour éliminer les particules fines par sédimentation ainsi qu'une première partie de la DBO.

d) Traitement biologique

Le réacteur biologique dispose d'un système de diffusion d'air. Il permet également de faire une dépollution azotée par nitrification-dénitrification en alternant les phases d'oxygénation et d'anaérobiose (en cessant l'activité mécanique). En sortie du réacteur les effluents sont répartis sur deux clarificateurs pour en améliorer les performances.

e) Clarification

Le clarificateur permet de récupérer les boues secondaires après sédimentation de celles-ci. Les boues secondaires et primaires sont prises en charge par un prestataire de service pour destruction.

f) Electrocoagulation

Un des principes actifs issu de l'usine est prétraité avant entrée dans la centrale. Il s'agit d'un composé CMR. Les effluents de l'atelier de fabrication arrivent directement dans un bassin d'électrocoagulation. Il s'agit d'une technique de coagulation par application d'un potentiel électrique sur une solution qui va neutraliser les charges des particules.

Le fonctionnement de cette station sur le site est encadré par un arrêté préfectoral et la DREAL des Hauts-de-France fait une visite de contrôle au moins une fois par an. Des audits internes sont conduits de manière hebdomadaire et des audits externes sont menés une fois par mois.

IV. La problématique des micropolluants

A. Contexte

Avec le perfectionnement de la surveillance et des techniques d'analyses des eaux potables est née la problématique des polluants émergents. Il s'agit de substances rencontrées dans l'environnement qui sont caractérisées par un manque de connaissance quant à leur toxicité sur l'homme et sur l'environnement [82]. Une analyse de différents cours d'eau a notamment mis en évidence de telles substances présentes en concentration variant de 1 à 100 ng/L [83], jusqu'à 1µg/L dans les effluents des centrales de traitement des eaux usées [84]. Ces micropolluants se

caractérisent donc par leurs faibles concentrations. Parmi ces substances vont notamment se trouver des composés pharmaceutiques, des substances chimiques industrielles et des produits de dégradation. On note une très grande variabilité de molécules dont ni l'origine ni les processus de dégradation ne sont réellement connus. Cependant certains effets de la présence de micropolluants de type médicamenteux ont été d'ores et déjà identifiés avec notamment l'exemple des perturbateurs endocriniens issus des rejets de molécules contraceptives. Dans les eaux de surface leur écotoxicité est avérée (reproduction des organismes aquatiques altérée/modifiée) et leur effet sur la santé humaine a fait l'objet de plusieurs études [85], [86].

B. Etat de l'art

De 2012 à 2015, le projet de recherche *noPILLS* a entrepris de se pencher sur la compréhension des processus complexes qui influent sur la présence de micropolluants pharmaceutiques dans les eaux usées et les cours d'eau récepteurs ainsi que les acteurs impliqués. Le projet a permis d'entériner l'origine anthropologique des micropolluants dans les eaux de surface et de souligner que ces résidus échappaient aux technologies de dépollution des centrales de traitements [87].

En 2011 un plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux est mis en place [84]. Parmi les objectifs visés, l'actualisation des plans de surveillance des rejets industriels et urbains est définie dans le but, à posteriori, de réactualiser et compléter les limites de rejets générales fixées par l'arrêté ministériel du 2 février 1998. Ces objectifs ne sont atteignables qu'après priorisation des substances à étudier (compte tenu des quelques 3300 formes de médicaments utilisés en France). Depuis 2006, l'ANSES travaille sur cette thématique. En 2008, elle a mis au point une stratégie de hiérarchisation afin de déterminer les médicaments humains et vétérinaires les plus pertinents à rechercher dans les eaux destinées à la consommation humaine [88]. Sur cette base, elle a développé des méthodes d'analyse de ces substances. En 2011, les résultats d'une campagne nationale spécifique portant sur la recherche des résidus de médicaments humains et vétérinaires dans les ressources utilisées pour la production d'eaux d'alimentation et dans les eaux traitées sont publiés [89]. Le bilan du premier plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux ne fait pas mention des

limites de rejet fixées pour les micropolluants médicamenteux [90]. Un deuxième plan 2016 – 2021 est en cours pour continuer à travailler sur la problématique [91].

En parallèle différentes études concernant d'éventuelles méthodes d'épuration applicables aux micropolluants pharmaceutiques ont été menées. Le projet *AMPERES*, conduit entre 2006 et 2009, a permis [92] :

- D'évaluer la résistance d'un ensemble de substances aux procédés d'épuration actuellement utilisés,
- De tester l'efficacité de traitements tertiaires existants sur ces mêmes substances
- De faire une évaluation économique de l'application de traitements efficaces à l'échelle industrielle.

Il a été conclu que 70% des substances sont éliminées en sortie du traitement biologique conventionnel et qu'un traitement biologique avec nitrification était plus efficace sur ces polluants. Cependant l'épuration de certaines substances comme les carbamazépinés, le diclofénac, le propranolol et le sotalol est quasiment inefficace via ces méthodes. Ces mêmes composés sont sensibles à des méthodes tertiaires intensives telles que l'ozonation ou adsorption sur charbon actif. L'osmose inverse est également une technique efficace pour tous les composés étudiés. Cependant, l'utilisation systématique de ces processus avancés entraînerait un surcoût de traitement des effluents trop conséquents. Ils doivent finement être adaptés au type d'effluent pris en charge pour être viable économiquement.

En 2013 une thèse d'Université, conduite au sein de l'École des Mines de Nantes, a permis d'étudier l'efficacité d'une oxydation photocatalytique de la tétracycline et du 17 β -œstradiol mais également la biodégradabilité, la toxicité et le potentiel perturbateur endocrinien des intermédiaires de dégradation [93]. Ce travail a permis de conclure que les performances de photocatalyse étaient variables selon le composé ciblé, que les intermédiaires réactionnels différaient selon le photocatalyseur utilisé et que leur biodégradabilité n'était pas améliorée (cas de la tétracycline photocatalysée avec du dioxyde de titane P25) ou que l'effet perturbateur endocrinien de la molécule mère pouvait être maintenu (cas du 17 β -œstradiol).

Par utilisation de la même méthode de photocatalyse au dioxyde de titane P25, l'ibuprofène a montré une capacité à être dégradé rapidement [94]. Cependant les intermédiaires réactionnels limitent l'action du catalyseur en le désactivant.

Une publication de 2018 souligne l'intérêt des méthodes d'oxydation avancée pour la dégradation de molécules pharmaceutiques [95]. Il est constaté que l'utilisation de la réaction d'oxydation de Fenton, qui implique la décomposition du peroxyde d'hydrogène catalysée par des sels métalliques tels que le Fe^{2+} , se révèle efficace sur une large gamme de produits parmi lesquels on trouve notamment des antibiotiques (ofloxacin, triméthoprime, sulfonamide et sulfaméthoxazole). Les rédacteurs mentionnent cependant la nécessité de combiner cette méthode d'oxydation avancée à d'autres technologies afin d'atteindre des taux de minéralisation acceptables. La viabilité de ce traitement tertiaire à l'échelle industrielle n'a pas été évaluée.

Deux rapports du projet européen DEMEAU évaluent la pertinence de l'utilisation de l'oxydation comme procédés de traitements tertiaires à l'échelle industrielle [96], [97]. Il est mentionné que de nombreux projets pilotes utilisant l'ozonation et l'adsorption sur charbon actif pour le traitement des eaux usées sont en cours en Europe. Sur plusieurs technologies testées (filtration sur membrane, oxydation photocatalytique ou oxydation de Fenton couplée à l'ozonation O_3/H_2O_2) il s'agit des plus intéressantes en termes de balance efficacité/coût avec une performance pouvant aller jusqu'à 80% de décontamination. Cependant l'ozonation peut amener à des produits d'oxydation toxiques (cas des composés bromés) et doit être combinée à d'autres techniques de traitement, avant (pour éviter des surconsommations d'ozone) et après opération (pour prendre en charge les produits de dégradation). De même, un traitement au charbon actif peut nécessiter un traitement ultérieur pour prendre en charge les particules en suspension formées. De plus, une fois désorbées, les molécules restent difficiles à prendre en charge.

C. Discussion

Beaucoup d'axes de recherche, pour trouver des solutions quant au traitement des micropolluants pharmaceutiques dans les eaux usées, sont tournés vers des techniques d'oxydation poussée. Cette observation n'est pas étonnante au vu de l'efficacité reconnue et l'utilisation de ces techniques pour le traitement des eaux

industrielles spécifiques (eau Pour Préparation Injectable, eau déminéralisée) et potables (propriétés désinfectantes). Certaines publications et travaux de recherche mentionnent également l'utilisation de traitement membranaires poussés tels que l'osmose inverse. Il semble cependant plus difficile d'en imaginer une application industrielle au vu des coûts et de l'efficacité drastique de telles méthodes sur tous les constituants présents dans l'eau (séparation de tous les minéraux de l'eau).

Cet état de l'art nous permet de conclure que la problématique des micropolluants dans les eaux de consommation est un enjeu réel. Si certaines voies d'élimination poussées semblent efficaces, la question des produits de réaction se pose. Le but actuel est de trouver une méthode ou une combinaison de méthodes permettant de prendre en charge ces composés jusqu'à des formes inoffensives pour les écosystèmes et les populations humaines exposées.

Les efforts du gouvernement sont justifiés de la nécessité d'obtenir des connaissances suffisantes en termes de toxicité aiguë et chronique afin de pouvoir définir des normes de rejets applicables aux ICPE et aux stations de traitement des eaux municipales. La mise en place de telles normes, associée à des sanctions en cas de non-respect, contraindra définitivement les différents acteurs à mettre en œuvre les moyens nécessaires pour traiter ou prévenir ces émissions.

PARTIE III : TOXICOLOGIE DES EFFLUENTS INDUSTRIELS

I. LES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE VTR

A. Définitions des Valeurs Toxicologiques de Référence VTR

L'origine de recherche de valeurs toxiques n'est pas nouvelle. Au XVIème siècle, Paracelse, médecin de métier, exprimait la maxime « *c'est la dose qui fait le poison* ». En 1954 Lehman et Fitzhugh, deux chercheurs en toxicologie, avancent l'idée que toute substance peut devenir un poison en fonction de la dose assimilée. Cette hypothèse est à cette époque avancée au regard de la présence d'additifs alimentaires de type chimique. Cette prescription conduit à l'élaboration massive d'indicateurs toxicologiques appelés Doses Journalières Admissibles. Il s'agit de concentrations exprimées en fonction du poids de l'individu. Elles définissent une limite maximale journalière sans observation d'effet néfaste sur la santé, pour une exposition alimentaire quotidienne tout au long de la vie de l'individu. Cette démarche de quantification toxicologique sera étendue aux traces de pesticides présentes dans les produits alimentaires. Par évolution des connaissances, de nouvelles voies d'exposition vont être étudiées, notamment la voie respiratoire. A la fin des années 60, des évolutions d'approche vont porter sur le type d'effet. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des cancers permet de conceptualiser la notion d'effet sans seuil de dose [98]. En somme, un processus cancérigène peut être enclenché à très faible dose et être détectable des années plus tard. Cette notion supplémentaire conduit à une nouvelle restructuration des méthodes de recherche.

Actuellement, l'appellation VTR est un terme générique qui désigne tous les types d'indices toxicologiques permettant de définir une relation dose-effet entre un toxique et l'Homme. Chaque indice est spécifique d'une dose, d'un effet et d'une durée d'exposition. Chaque toxique est étudié individuellement. En ce sens les effets des mélanges, synergie et interactions, ne sont pas pris en compte. De même les produits

de dégradation des toxiques sont très rarement étudiés. Les VTR s'appliquent par défaut à l'ensemble de la population humaine, cependant il est possible de cibler des populations particulièrement sensibles (personnes âgées, femme enceintes, enfants...).

On distingue aujourd'hui deux types de relation dose-effet :

- Effet à seuil de dose
- Effet sans seuil de dose

Dans le cas d'un effet sans seuil de dose, on parle de relation dose-probabilité d'effet.

1) Les VTR à seuil de dose

Il s'agit de valeurs définies pour des substances provoquant un effet néfaste au-delà d'une certaine dose. La Dose Journalière Admissible, utilisée comme indicateur de référence dans les années 1950, répond à cette définition. La sévérité de l'effet augmente avec la dose assimilée par l'organisme. La relation dose-effet est donc une fonction le plus souvent croissante où $f(0)=0$ (si la dose est nulle, il n'y a pas de réponse associée).

2) Les VTR sans seuil de dose

Il s'agit de valeurs définies pour des substances provoquant une probabilité d'effet croissante en fonction de la dose assimilée. L'effet peut apparaître pour n'importe quelle dose reçue. Il s'agit essentiellement d'effets génotoxiques directs (incluant les effets cancérigènes). Dans ce cas, la relation dose-probabilité d'effet est une fonction d'Excès de Risque Unitaire, également croissante dans la majorité des cas et où $f(0)=0$.

Il est à noter que tous les effets cancérigènes ne sont pas des effets sans seuil. Seuls les effets cancérigènes génotoxiques directs sont des effets sans seuil. La majorité des effets non génotoxiques sont des effets à seuil de dose [99] [100].

3) Les VTR reprotoxiques

Dans son Guide d'élaboration des VTR de 2017 [99], l'ANSES propose les VTR reprotoxiques, comme l'étude des effets d'un toxique sur la reproduction et sur le développement embryofœtal. La complexité de ces VTR est particulièrement due à la fragilité des phénomènes d'embryogénèse et de développement prénatal. En effet, des fenêtres de sensibilité vont impliquer des effets accrus ou de criticité augmentée pour des toxiques en faible dose et/ou une exposition de courte durée.

B. Elaboration des VTR

Le Guide d'élaboration des VTR, publié par l'ANSES en 2017 [99], propose une méthode harmonisée et reproductible pour la conduite des travaux de recherche toxicologique. Plusieurs acteurs majeurs (de notoriété nationale et internationale) sont impliqués dans l'élaboration de VTR et alimentent des bases de données accessibles à tous (l'US EPA, l'EPACal, l'ATSDR, Santé Canada, l'ITER, l'OMS, l'Afsset ...). Certains bureaux d'études peuvent également être sollicités en cas de besoin (par les industriels pour la construction d'évaluation quantitative des risques par exemple). Il est nécessaire de poser un cadre de bonnes pratiques de recherche pour améliorer ou maintenir la fiabilité des VTR élaborées.

1) Identification de la voie d'exposition

Les voies principales d'exposition sont :

- La voie respiratoire
- La voie orale
- La voie cutanée

Le choix d'une voie d'exposition doit tenir compte des propriétés physico-chimiques du composé étudié. En effet, un solvant volatile va pouvoir vaporiser et constituer un toxique respiratoire. Un effluent liquide rejeté dans un cours d'eau peut entraîner une exposition par voies orale (alimentation et eau de boisson) et cutanée (baignade).

Il est également nécessaire de tenir compte de l'usage du toxique et de son cycle de vie pour couvrir toutes les voies d'exposition potentielles et établir une étude pertinente.

a) Voie respiratoire

Elle concerne les substances gazeuses ainsi que les particules et poussières. Il s'agit de la voie majoritaire pour l'exposition environnementale à un polluant. La dose d'exposition correspond à la dose présente dans l'air inhalé. Cependant la dose assimilée va dépendre de la variabilité intra et interindividuelle. On parle de facteurs respectivement intrinsèques et extrinsèques des organismes.

b) Voie orale

L'exposition par voie orale concerne toutes les substances ingérées, dont les particules et poussières pouvant être dégluties. La dose d'exposition peut être difficile à estimer du fait de multiples transferts entre les différentes réserves toxiques (eau, aliments ...) et de la forte variabilité inter-individuelle (habitudes alimentaires, loisirs, etc ...).

c) Voie cutanée

La voie cutanée est une voie d'exposition pour toutes les substances en contact direct avec la peau. Il existe une multitude de vecteurs différents : l'air avec les particules en suspension ou le portage hygrométrique, l'eau, le sol, toute les surfaces de contact qui nous entourent. Il n'existe pas de VTR directement construite sur la voie cutanée actuellement. Le plus souvent une extrapolation de la voie orale est réalisée. Ceci s'explique par le manque de données disponibles pour cette exposition (mécanisme d'action notamment).

2) Choix de la durée d'exposition

On définit trois types de durée d'exposition :

- Exposition aiguë : correspondant à une exposition de 1 à 4 jours
- Exposition sub-chronique : correspondant à une durée comprise entre 15 et 364 jours
- Exposition chronique : à compter d'un an d'exposition.

Ces durées sont transposées, pour les protocoles expérimentaux, à des expositions proportionnelles à l'espérance de vie de l'organisme étudié. Pour le rat, le plus souvent utilisé en expérimentation animale, les trois types d'exposition sont définis comme :

- Exposition aiguë : quelques heures
- Exposition sub-chronique : 90 jours
- Exposition chronique : entre 90 jours et un an.

3) Etablissement du profil toxicologique

a) Identification de la substance

La première étape est de définir précisément la substance étudiée. Il faut bien comprendre qu'une VTR est une donnée accessible pour des travaux d'évaluation de risques sanitaires en aval. Dans ce sens il est essentiel d'identifier la substance par toutes ses dénominations disponibles : numéro CAS¹⁶, numéro CE¹⁷, dénomination de l'Union Internationale de Chimie Pure Appliquée (IUPAC). Pour les substances cancérigènes devra également être mentionnée la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) ou CMR. Par la suite sont rassemblées toutes les données concernant les propriétés physico-chimiques de la substance :

- Forme physique
- Poids moléculaire
- Point de fusion
- Point d'ébullition
- Point éclair
- Densité
- Pression de vapeur
- Facteur de conversion ppm/mg.m³
- Solubilité dans l'eau
- Solubilité dans les solvants organiques

¹⁶ Numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données de Chemical Abstract Service.

¹⁷ Identifiant chimique de la communauté européenne.

- $\log K_{ow}^{18}$ (ou $\log P$)
- Niveau de perception olfactive

Ces données permettent d'orienter sur le comportement toxicocinétique de la substance étudiée.

Les informations relatives au tonnage, usage, stockage doivent également être tracées afin d'appréhender les données d'exposition au toxique.

b) Définition du profil toxicologique

On regroupe les données scientifiques déjà disponibles sur la substance. Le choix des données pertinentes va beaucoup conditionner la qualité et la fiabilité de la VTR élaborée. Ce travail est donc primordial et doit justifier d'une expertise et d'une étude approfondies des données disponibles. Les sources et le degré d'actualisation sont des éléments de choix importants.

Les données de toxicocinétique vont permettre d'avoir des éléments d'étude sur le devenir des substances dans l'organisme en fonction des phases d'absorption, distribution, métabolisme et élimination.

Les données de toxicodynamie permettent d'appréhender les effets du composé au niveau de son site d'action.

Vont également être utilisables les études épidémiologiques chez l'homme de type cohorte, cas-témoin, étiologique transversale ou descriptive puisque qu'elles vont apporter des éléments de relation dose-réponse de la population cible.

Les études de toxicité chez l'animal sont les plus utilisées pour l'établissement des VTR. On évalue la toxicité chez l'animal en fonction de la durée d'exposition aiguë, sub-chronique et chronique.

Les études de génotoxicité disponibles vont permettre d'orienter le type de seuil de dose applicable pour la VTR à construire. Elles permettent de définir la capacité du toxique à engendrer des lésions sur la molécule d'ADN. Il peut s'agir d'étude *in vitro* ou *in vivo*. On admet généralement un effet génotoxique comme un effet sans seuil.

¹⁸ Coefficient de partage octanol/eau

Cependant ce prérequis peut être discuté au cas par cas selon le mécanisme mis en jeu.

Les études de cancérogénicité sont souvent associées aux études de toxicité chronique chez l'animal.

Si des VTR déjà disponibles pour la substance elles peuvent être utilisées pour revue et amélioration ou pour l'établissement d'une nouvelle VTR pour une autre voie d'exposition.

4) Choix de l'effet critique

Un effet néfaste est défini par l'OMS comme tout changement de morphologie, physiologie, croissance, développement résultant d'une détérioration d'une capacité fonctionnelle ou de compensation d'un stress ou d'une augmentation de sensibilité. Sont exclus de la définition les effets adaptatifs. Si plusieurs effets néfastes surviennent sur plusieurs organes, l'effet critique retenu pour la construction de la VTR sera l'effet le plus sensible, c'est-à-dire celui apparaissant à la plus faible dose chez la population la plus vulnérable [99].

5) Choix de l'hypothèse de construction

On va définir, selon l'effet critique retenu, si l'on établit une VTR à effet de dose ou sans effet de dose. Par défaut on considère la relation dose-effet ou dose-probabilité d'effet comme une relation monotone croissante.

Pour les effets non cancérogènes, la toxicité ne s'exprimera qu'au-delà d'un seuil de dose. La VTR construite sera donc une VTR à effet de dose.

Pour un effet critique de type cancérogène, il conviendra de définir l'origine génotoxique ou non de l'effet. Une VTR sans effet de dose sera établie pour les effets cancérogènes d'origine génotoxique avérée. Dans le cas inverse, on considèrera l'élaboration d'une VTR à seuil de dose.

6) Choix de la dose critique

Après sélection de l'étude clé à utiliser (données suffisamment fiables disponibles pour exploitation dans le contexte de la VTR à définir), la dose au-dessous de laquelle aucun effet critique n'est observé ou mesuré, est recherchée. Initialement, cette dose est définie comme la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*). Il s'agit de la plus élevée pour laquelle aucun effet critique n'est observé. Elle est fortement liée à la LOAEL (*Low Observed Adverse Effect Level*) dose à partir de laquelle on observe, de manière quantitative ou qualitativement significative, les premiers effets critiques liés au toxique étudié (*Figure 13*).

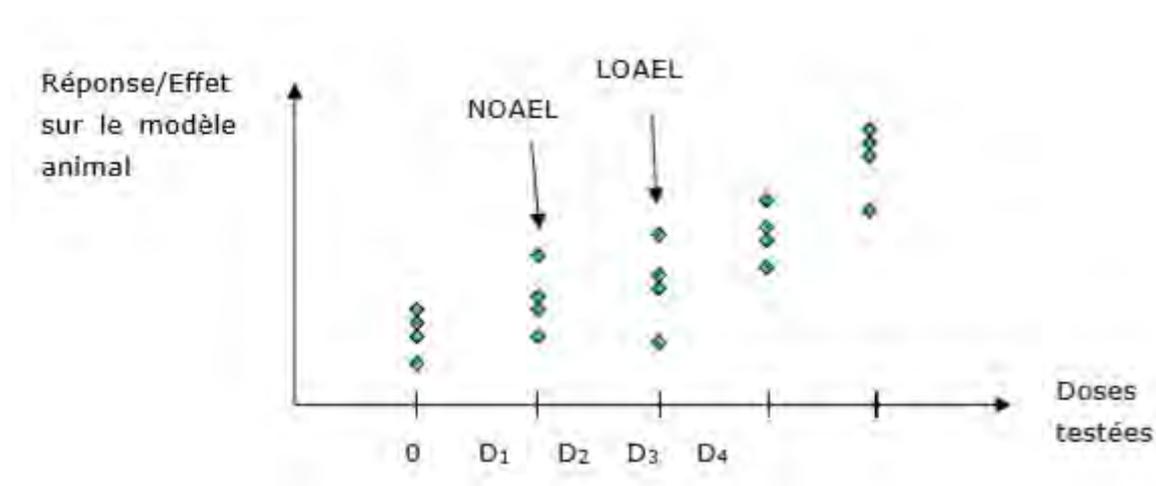


Figure 14 - Relation dose-réponse et définition de la NOAEL et de la LOAEL. Schéma issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017.

Ces indicateurs posent un problème à la communauté scientifique depuis les dernières années quant à leur pertinence. En effet, ces doses sont de précision très dépendante du protocole expérimental conduit. Elles sont biaisées par le choix de l'échelon de dose. Elles sont également biaisées par la taille des échantillons considérés : des échantillons plus grands sont plus sensibles à la variabilité inter-individuelle et permettent donc de détecter des NOAEL/LOAEL plus faibles. De plus, ces données ne sont pas accompagnées d'intervalles de confiance ou autre évaluation mathématique d'incertitude. En ce sens, la tendance est à l'utilisation d'un niveau de réponse qui est la BMR (Benchmark Reponse). Il s'agit de la réponse produisant un effet mesurable statistiquement supérieur à celui d'un groupe témoin. Elle est associée à une dose critique, la BMD (Benchmark Dose). Ce paramètre permet de disposer d'un intervalle de confiance modélisé sur l'ensemble des données expérimentales de

la courbe dose-réponse. Le plus souvent c'est la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 ou 95% qui va être choisie comme dose critique. On parle de BMDL (Figure 14).

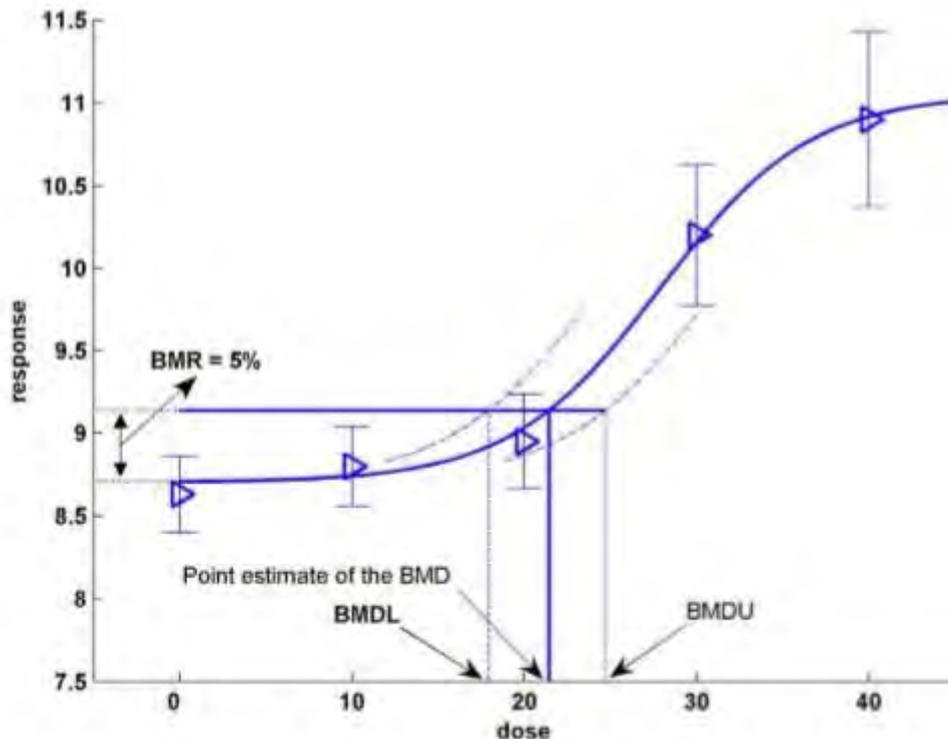


Figure 15 - Relation dose-réponse et définition de la BMD et BMDL. Schéma issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017

Actuellement la dose critique peut être définie par la NOAEL, la LOAEL ou la BMDL selon les données disponibles. La BMDL est à privilégier si possible.

7) Ajustement temporel de la dose critique

Les études des effets chroniques nécessitent parfois un ajustement temporel de la dose critique expérimentale, notamment si celle-ci a été administrée en discontinu pendant l'expérimentation alors que l'exposition environnementale au toxique est réellement continue. Pour ce faire, on applique la loi de Haber :

$$Dose\ critique_{ajustée} = Dose\ critique_{expérimentale} * \frac{N1}{24} * \frac{N2}{7}$$

Avec :

N1 = nombre d'heures par jour d'exposition expérimentale à la substance

N2 = nombre de jours par semaine d'exposition expérimentale à la substance

8) Ajustement allométrique ou dosimétrique de la dose critique

Cet ajustement est nécessaire afin de transposer la dose critique retenue chez l'animal à l'Homme. Ils peuvent être appliqués afin de s'affranchir pour partie des facteurs d'incertitude inter-espèce et inter-individuel lors du calcul de la VTR. Il existe plusieurs modèles d'ajustement (PBPK¹⁹ et méthode US EPA). Ces ajustements se basent sur la transposition des paramètres physico-chimiques et biologiques afin de lisser les données toxicocinétiques.

9) Choix des facteurs d'incertitude

Les facteurs d'incertitude UF ne s'appliquent qu'au calcul d'une VTR à seuil de dose. Ils servent à prendre en compte le degré d'incertitude scientifique. Cette incertitude peut être liée à la variabilité (inter-espèce, inter-individuelle ou intra-individuelle) ou à une transposition de voie d'exposition. On distingue classiquement cinq facteurs d'incertitude :

Acronyme	Interprétation des UF	Valeurs des UF
UF _A	Variabilité inter-espèce cinétique/dynamie	1- 4/ 2,5 ou 1-3,16*/3,16 (10)
UF _H	Variabilité interindividuelle cinétique/dynamie	1- 3,16*/ 3,16 (10)
UF _{BL}	Usage d'un LOAEL plutôt que d'un NOAEL ou une BMD	1, 3 ou 10
UF _S	Transposition d'une exposition subchronique à chronique	1, 3 ou 10
UF _D	Insuffisance des données (en qualité et en quantité)	1, 3 ou 10
	Sévérité de l'effet	1, 3 ou 10

** $\sqrt{10} = 3,16$

Figure 16 - Principaux facteurs d'incertitude proposés pour l'élaboration des VTR. Tableau récapitulatif des données de littératures. Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017

Pour les effets à seuil de dose, on détaille les valeurs à appliquer pour la construction d'une VTR dans le tableau suivant :

¹⁹ Physiologically Based Toxic Kinetic

Acronyme	Interprétation des UF		Valeurs des UF	
UF _A	Variabilité inter espèces	Composante toxicocinétique UF _{A-TK}	Si absence de donnée	4
			Si une partie de la toxicocinétique est identique entre l'Homme et l'animal	1 ou 3
			Si l'ensemble de la toxicocinétique est sensiblement la même ou si utilisation d'un coefficient d'ajustement de doses	1 ou 3
			Si modèle PBPK renseigné	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
		Composante toxicodynamique UF _{A-TD}	Si absence de données	2,5
			Si toxicodynamie identique	1
			Si Homme moins sensible	1
			Si utilisation d'une étude humaine	1
UF _H	Variabilité inter individuelle	Composante toxicocinétique UF _{H-TK}	Si absence de données	3 ou valeur affinée avec le modèle PBPK
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
		Composante toxicodynamique UF _{H-TD}	Si absence de donnée	3
			Si utilisation d'une étude réalisée sur le groupe sensible chez l'Homme (fonction de l'effet)	1
UF _{LB}	Utilisation d'une BMDL ou d'un couple NOAEL/LOAEL Utilisation d'un LOAEL seul ou d'un NOAEL seul		1, 3 ou 10 au cas par cas	
UF _S	Transposition subchronique à chronique		1, 3 ou 10 au cas par cas	
UF _D	Insuffisance des données (en qualité et en quantité)		1, 3 ou 10 au cas par cas	

Figure 17 - Tableau décisionnel des valeurs à appliquer pour le calcul d'une VTR à seuil de dose. Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017.

Pour les facteurs d'incertitude liés à la variabilité inter-espèces (UF_A) et à la variabilité inter-individuelle (UF_H), leur composante toxicocinétique est prise en compte par l'ajustement allométrique ou dosimétrique, si celui-ci a été appliqué. On pourra donc minimiser cette composante.

On calcule un UF_{global} en multipliant entre elles toutes les valeurs obtenues pour les différents facteurs.

$$UF_{global} = UF_A * UF_H * UF_{L/B} * UF_S * UF_D$$

10) Calcul de la VTR

a) VTR à seuil de dose

La VTR à seuil de dose se calcule par l'expression :

$$VTR = \frac{\text{Dose critique}}{UF_{global}}$$

Si l'on reprend les données précédentes on peut détailler le calcul par :

$$VTR = \frac{BMDL \text{ ou } NOAEL \text{ ou } LOAEL}{UF_A * UF_H * UF_{L/B} * UF_S * UF_D}$$

Elle est exprimée en $mg.kg^{-1}.j^{-1}$ (ou $\mu g.kg^{-1}.j^{-1}$) pour une exposition par voie orale et en $mg.m^{-3}$ (ou $\mu g.m^{-3}$) pour une exposition par voie respiratoire.

b) VTR sans seuil de dose

Une VTR sans seuil de dose cherche à calculer un Excès de Risque Unitaire (ERU) qui représente la probabilité qu'un individu exposé au toxique développe une pathologie par rapport à un individu non exposé.

On admet que la relation dose-probabilité d'effet est également une relation monotone croissante et on ajoute le postulat qu'elle est linéaire dans le domaine des très faibles doses. Cette hypothèse permet une expérimentation sur de fortes doses (pour lesquelles on mettra plus rapidement en évidence un effet statistiquement significatif sur de petites populations d'étude) et une extrapolation linéaire à l'origine dans le domaine des faibles doses. Dans la pratique, on détermine une dose critique et on réalise une régression linéaire jusqu'à l'origine. La pente de la droite obtenue représente l'excès de risque unitaire. La connaissance de l'ERU permet de définir l'Excès de Risque Individuel (ERI) qui correspond à l'excès de risque pour un individu donné (Figure 17).

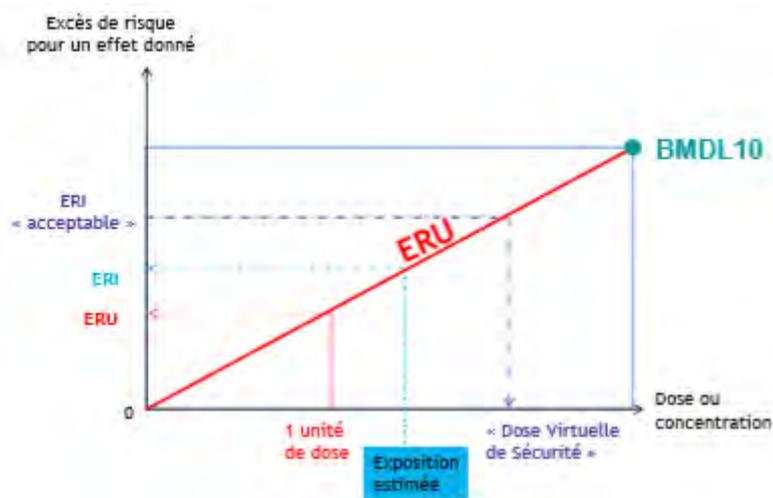


Figure 18 - Extrapolation linéaire à l'origine pour une VTR sans seuil de dose à partir d'une dose critique de type $BMDL_{10}$ (intervalle de confiance à 90%). Issu du Guide d'élaboration des VTR, ANSES, 2017

La VTR correspond dans ce cas à l'ERU.

II. EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

A. Les Valeurs Guides Environnementales, VGE

Les valeurs guides environnementales sont des guides d'évaluation de la qualité des différents constituants de l'environnement (eaux, air et sol). Elles servent à encadrer l'évaluation de l'état chimique et écologique des différents milieux naturels en posant les valeurs limites de concentration des différents polluants qui ne doivent pas être dépassées pour protéger l'environnement et la santé humaine. Elles servent notamment à définir les valeurs limites réglementaires de rejets des effluents que nous avons pu définir dans la Partie II de ce travail. Ces valeurs sont établies par l'INERIS et accessibles à tous en ligne sur le portail des substances chimiques [101]. Sont également en libre accès toutes les informations et description de la méthodologie utilisée pour obtenir ces données. Pour exemple, en 2011 l'INERIS publie un rapport sur la méthodologie utilisée pour définir les Normes de Qualité Environnementales (NQE), VGE spécifiques aux eaux intérieures de surface répondant à la directive européenne 2000/60/EC dite Directive Cadre sur l'Eau [102]. Ce rapport est une revue simplifiée de la méthodologie harmonisée définie par la directive (*Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards*), méthodologie identique à celle déjà utilisée par l'INERIS dans l'établissement des VGE (*Figure 18*). L'établissement des VGE est essentiellement basé sur la connaissance des polluants :

- Leurs propriétés physico-chimiques,
- Leur comportement dans l'environnement : distribution et bio persistance,
- Leurs propriétés écotoxiques et toxiques pour la santé humaine,

Une connaissance de tous ces paramètres permet d'avoir les outils nécessaires afin de proposer des normes pertinentes en terme de sécurité sanitaire et de protection du territoire.

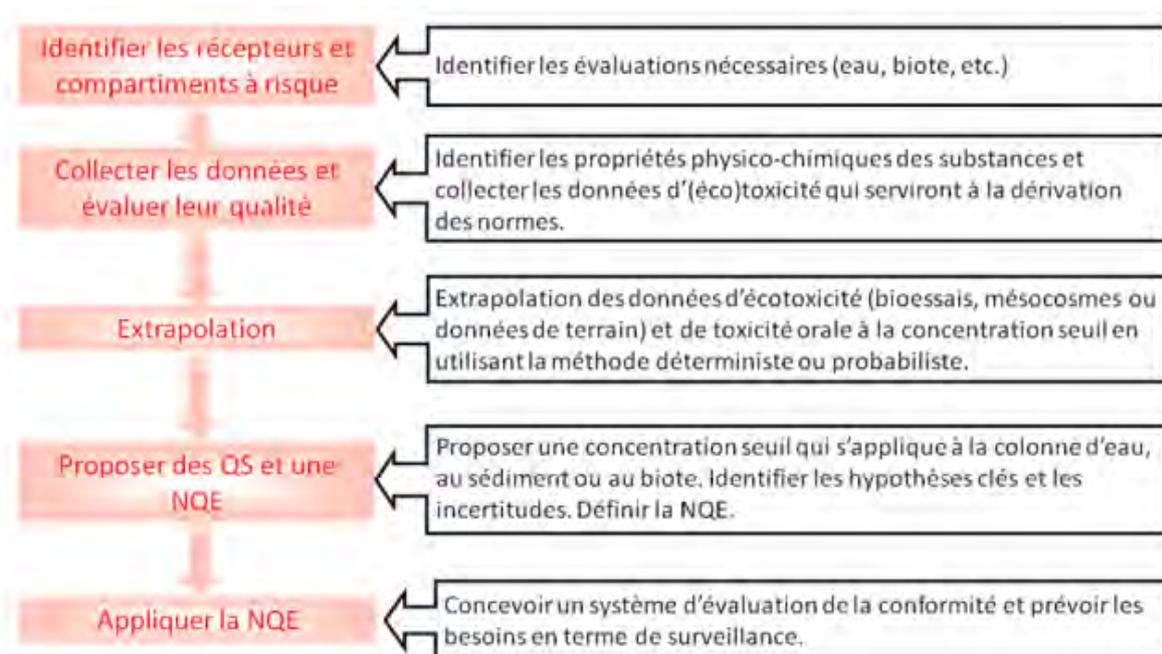


Figure 19 - Etapes clés de la mise en place d'une NQE d'après le « Draft Technical Guidance for deriving environmental quality standards ». Issu de INERIS, "Méthodologie utilisée pour la détermination de normes de qualité environnementale (NQE)," 2011

L'approche toxicologique menée peut se diviser en deux parties :

- Une approche spécifique écotoxicologique qui combine une étude des effets à court terme, à travers l'exploitation de l'EC₅₀, ainsi qu'une étude des effets à long terme qui vont utiliser la NOAEL ou l'EC₁₀. La Concentration Efficace (EC) est une mesure de la relation dose-réponse à un toxique. On note de manière générique EC_x où x représente le pourcentage d'effet obtenu avec une dose de toxique définie. Dans ce sens l'EC₅₀ est la dose qui une fois assimilée va engendrer 50% d'effet toxique sur les organismes et l'EC₁₀ est la dose pour laquelle on obtiendra 10% d'effet. La NOAEL est définie dans le chapitre II de ce travail. Ces données toxicologiques vont permettre d'évaluer l'impact toxique d'un composant dans l'environnement. Ainsi on peut anticiper les effets d'une pollution, liée à ce même composé, sur les écosystèmes. Ces données permettent de calculer des concentrations maximales acceptables dans les milieux étudiés afin d'éviter tout empoisonnement ponctuel du milieu (toxicité aiguë). Elles permettent également de définir des valeurs seuil annuelles qui limitent la détérioration progressive des écosystèmes liée à une exposition chronique aux composés polluants étudiés.

- Une approche toxicologique centrée sur l'impact pour la santé humaine. L'exposition à un polluant toxique présent dans l'environnement peut engendrer une exposition par ingestion, inhalation, contact cutané et autres. On différencie deux types d'effets toxiques chez l'humain, effet à seuil de dose et effet sans seuil de dose. On évalue notamment le caractère CMR des composés. De ce fait, les études de toxicité chez l'humain se basent sur des Valeurs Toxicologiques de Références (VTR) qui sont définies pour un composé, une durée d'exposition et une voie d'exposition. Pour exemple le calcul d'une norme de qualité environnementale (donc en milieu aqueux) associée à la santé humaine va répondre à l'équation [102]:

$$QS (\mu g/kg) = \frac{0,1 * VTR((\mu g/kg/j) * 70(kg))}{0,115(kg/j)} * \frac{1}{F_{sécurité}}$$

Où :

- Le diviseur de 0,115 est associé à une consommation moyenne de produits de la pêche (poissons, mollusques, crustacés) égale à 115 g par jour. Il s'agit de la voie d'exposition principale pour les polluants aqueux.
- La dose journalière de référence va être calculée pour un poids corporel moyen de 70 kg,
- Un facteur correctif de 10 % est appliqué (soit 0.1) : la VTR donnée ne tient compte en effet que d'une exposition par voie orale, et pour la consommation de produits de la pêche uniquement. Mais la contamination peut aussi se faire par la consommation d'autres sources de nourriture, par la consommation d'eau, ou d'autres voies d'exposition (inhalation ou contact cutané). Il permet de rendre l'objectif de qualité plus sévère d'un facteur 10.
- $F_{sécurité}$: facteur de sécurité supplémentaire de 10 prenant en compte les effets cancérigènes et/ou mutagènes et/ou perturbateurs endocriniens de la substance étudiée (si ce n'est pas compris dans la VTR).

La combinaison de ces deux approches permet de fixer une valeur qui prend en compte l'aspect sanitaire humain ainsi que la protection écologique.

B. Définition des valeurs limites d'émission des ICPE

Comme nous l'avons décrit dans la partie II du présent travail, l'arrêté ministériel du 2 février 1998 fixe des valeurs limites de rejet applicables aux ICPE présents sur le territoire français. Cependant ces valeurs peuvent être (et doivent être) déclinées sur les territoires pour s'adapter aux contraintes locales (état des cours d'eau, climat, populations exposées). En définitive, cet arrêté fixe les prescriptions minimales à atteindre en termes de pollution. Il reste à dimension générale. Les arrêtés préfectoraux octroyés aux ICPE peuvent imposer des prescriptions plus strictes aux établissements après évaluation du risque sanitaire [103].

Le calcul des rejets autorisés pour les ICPE se doit d'être une étude au cas par cas. L'inspection des installations classées évalue les impacts et les risques potentiellement liés à chaque établissement selon la production qui lui est propre. L'évaluation de l'impact de l'ICPE sur le territoire est une démarche qui intègre une investigation de l'état des milieux et une évaluation des risques sanitaires. Elle relève de la responsabilité de l'exploitant de l'ICPE sur demande de l'inspection des installations classées. Cette évaluation peut être demandée à n'importe quelle étape de la vie d'un établissement classé : demande d'exploitation, demande d'extension, réévaluation d'un établissement en fonctionnement. Cette évaluation d'impact va permettre notamment de fixer les valeurs limites de rejets octroyées à chaque ICPE selon ses caractéristiques [104].

1) Evaluation des émissions

La première étape de l'étude d'impact va être de caractériser qualitativement et quantitativement les émissions du site classé, qu'il s'agisse d'effluents gazeux ou

aqueux. On établit ainsi un recensement de toutes les substances du site qui va servir de base de données pour les étapes suivantes.

a) Volet qualitatif

L'objectif va être de dresser l'inventaire des sources de polluants du site. Pour chaque source seront précisés son origine (processus, stockage...), le milieu récepteur de pollution, son profil de rejet (rejet continu, intermittent...), les caractéristiques de la source (emplacement, débit, température...), la liste des substances potentiellement émises par cette même source.

b) Volet quantitatif

Une fois les sources listées, on établit un bilan quantitatif des flux d'émission pour chaque source. Ce bilan prend appui sur des mesures directes pour un établissement en fonctionnement et une estimation pour une demande d'exploitation. L'estimation peut être faite sur la base des prévisions d'activité, des données de littérature ou sur l'expérience de l'exploitant. L'exigence est portée sur l'exhaustivité de l'inventaire, la cohérence et la justification des données.

Cette base de données va permettre de faire la première vérification de conformité des émissions aux normes actuellement en vigueur (arrêté ministériel, arrêté préfectoral). Cette première vérification va permettre de détecter les premiers axes de non-conformité (s'ils existent) et d'orienter les premiers plans de gestion des émissions. Cependant ils ne constituent pas la conclusion de l'étude d'impact puisqu'ils ne prennent pas en compte l'état des milieux réceptifs à ce stade.

2) Evaluation des voies d'exposition

On va chercher à caractériser la population potentiellement exposée aux émissions de l'installation. On considère la configuration au moment de l'étude mais également les évolutions futures anticipables (plans d'urbanisation).

Plusieurs paramètres vont être pris en compte : classe d'âge, activités, situation socio-économique, etc. On va notamment chercher à détecter les populations vulnérables.

En parallèle sera analysé l'usage des milieux par la population. Ce paramètre est essentiel afin de définir les voies d'exposition. La notion de transfert entre les milieux est à considérer avec attention. En effet, une émission dans un milieu récepteur peut être transférée vers un autre compartiment créant un milieu d'exposition différent (cas d'un effluent aqueux dans une zone de pêche ou de baignade). Les exploitants doivent toujours garder le schéma conceptuel de l'exposition comme ligne directrice pour leur étude d'exposition (*Figure 19*).



Figure 20 - Schéma conceptuel de l'exposition selon le Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.

3) Sélection des substances prioritaires

On va distinguer deux types de substances : les traceurs d'émission et les traceurs de risques. Les traceurs d'émission sont les substances à suivre car elles peuvent contribuer à la pollution de l'environnement en augmentant la concentration de certaines substances suivies au regard des valeurs guides. Les traceurs de risques sont les substances qui peuvent générer un risque sanitaire. Leur toxicité est avérée et renseignée au travers des VTR. Le potentiel de transfert entre les milieux des substances est à prendre en compte lors de la sélection tout comme leur potentiel d'accumulation.

Sont retenues les substances les plus toxiques, les plus émises et les plus accumulatives. La priorité de prise en charge est systématique dans le cas de composés CMR et de substances réglementées par un arrêté ministériel.

4) Evaluation de l'état des milieux

L'objectif de l'évaluation de l'état des milieux est de définir si le fonctionnement de l'exploitation est compatible avec son environnement. En ce sens on mesure l'état initial du milieu pour une installation nouvelle (c'est-à-dire qu'on établit les caractéristiques du milieu avant mise en route de l'établissement) ou on évalue le niveau de dégradation du milieu lié au fonctionnement d'un établissement par rapport à un état antérieur.

On évalue l'état des milieux récepteurs et des milieux d'exposition par mesure de leur composition qualitative et quantité en traceur d'émission et traceurs de risques définis précédemment. Ces mesures peuvent être faites par l'organisme exploitant ou trouvées dans la littérature existante en tenant compte de son degré d'actualisation (données disponibles au sein des analyses d'impact des autres ICPE du territoire, mises à disposition par les organismes de surveillance administratifs). Les protocoles de mesures doivent être renseignés et justifiés.

5) Evaluation de la dégradation attribuable

La comparaison d'un état actuel à l'état initial des milieux permet de définir la contribution du fonctionnement d'une installation à la dégradation de l'environnement. Dans le cas d'une ouverture d'établissement, des prévisions de dégradation pourront être réalisées au vu des données d'émission prédictives. Dans le cas d'un établissement en fonctionnement on comparera les données de surveillance environnementales périodiques à l'état initial.

6) Evaluation de la compatibilité des milieux

Une fois l'évaluation de la dégradation effectuée, il faudra conclure sur la compatibilité des milieux avec les usages. Le but est de comparer le niveau de dégradation des milieux avec les valeurs réglementaires et guides applicables. Si une substance ne dispose pas de valeur réglementaire de rejet on effectue une quantification partielle des risques avec notamment l'établissement d'indicateurs tels que le Quotient de Danger (QD) et l'Excès de Risque Individuel (ERI). Le QD est applicable pour les effets à seuil de dose d'exposition et l'ERI est applicable pour les effets sans seuil de dose.

Ils sont calculés sur l'étape d'évaluation des risques sanitaires (détaillée dans le sous-chapitre 7). Les conclusions à tirer au regard de la compatibilité des milieux sont résumées dans le tableau ci dessous :

Comparaison aux valeurs de gestion	Intervalle de gestion des risques	Interprétation
C < Créf	QD : < 0,2 ERI : < 10 ⁻⁶	L'état des milieux est compatible avec les usages
C < Créf pouvant être remis en cause dans le futur*	QD : entre 0,2 et 5 ERI : entre 10 ⁻⁶ et 10 ⁻⁴	Milieu vulnérable. Zone d'incertitude nécessitant une réflexion plus approfondie
C > Créf	QD : > 5 ERI : > 10 ⁻⁴	L'état des milieux n'est pas compatible avec les usages
* du fait de l'augmentation des flux (prévue dans le projet ou permis par les prescriptions actuelles) ou l'accumulation des substances persistantes (voir chapitre « Points de vigilance » p42).		

Figure 21 - Tableau décisionnaire de l'évaluation de la compatibilité des milieux. Issu du Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.

7) Evaluation des risques sanitaires

L'évaluation des risques sanitaires, dernière étape de la démarche intégrée, permet de définir le niveau d'acceptabilité des émissions pour maintenir un risque sanitaire non préoccupant en fonction des enjeux et populations définies précédemment. Elle se déroule en plusieurs étapes.

a) Identification des dangers

Les dangers liés aux substances prioritaires sont caractérisés grâce à la bibliographie disponible. On identifie les effets critiques néfastes liés aux substances et on recherche les VTR disponibles associés.

b) Caractérisation de l'exposition

L'exposition a été préalablement définie grâce à l'étude des populations et de son usage des milieux. Les données d'émissions ont été calculées ou mesurées. A cette

étape de l'étude on va chercher à quantifier l'exposition en tenant compte du potentiel de transfert des différents polluants dans les milieux (*Figure 21*).

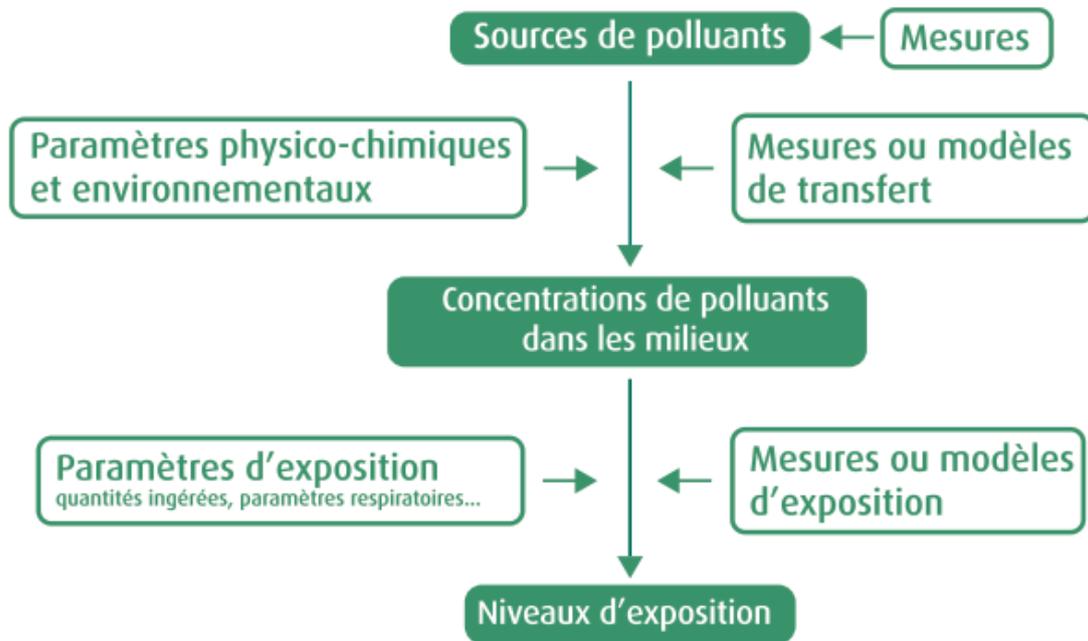


Figure 22 - Schéma de la démarche de quantification d'exposition. Issu du Guide de la démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les ICPE, INERIS, 2013.

La quantification repose sur l'alliance entre les mesures faites sur le terrain et la modélisation des données en fonction des propriétés physico-chimiques des substances. Le calcul du niveau d'exposition peut ensuite être appliqué.

Pour la voie orale :

$$DJE = \frac{\sum_i Q_i * C_i * F_i}{P}$$

Avec :

DJE = Dose Journalière d'Exposition (mg/kg/j)

C_i = Concentration de substance ingérée dans la matrice i

Q_i = Quantité de matrice i ingérée

F_i = Fraction de la quantité de matrice i consommée et exposée à la contamination étudiée

P = Masse corporelle de la personne

Et pour la voie respiratoire :

$$Cl = \frac{\sum_i C_i * t_i}{T}$$

Avec :

Cl = Concentration moyenne inhalée (mg/m³)

C_i = Concentration de polluant dans l'air inhalé

t_i = Durée d'exposition à C_i

T = Durée totale de l'exposition

c) Caractérisation du risque

A partir de là on peut calculer les indicateurs de risque QD et ERI mentionnés précédemment.

Pour la voie orale :

$$QD = \frac{DJE}{VTR}$$

$$ERI = \sum_i \frac{DJE_i * T_i}{T_m} * VTR$$

Avec :

T_i = Durée de la période d'exposition i sur laquelle DJE_i est calculée

T_m = Durée de temps sur laquelle l'exposition est rapportée.

Dans le cas de l'ERI, la valeur de la VTR correspond à l'excès de Risque Unitaire (ERU) (cf. chapitre II).

Pour la voie respiratoire :

$$QD = \frac{Cl}{VTR}$$

$$ERI = \sum_i \frac{Cl_i * T_i}{T_m} * VTR$$

Avec :

T_i = Durée de la période d'exposition i sur laquelle Cl_i est calculée.

Ici aussi, la valeur de la VTR correspond à l'excès de Risque Unitaire (ERU).

La limite entre l'absence de risque et la mise en avant d'un risque « préoccupant » est admise pour $QD > 1$ et $ERI > 10^{-5}$. Ce postulat est à croiser avec les données de conformité des émissions à la réglementation en terme de rejet (comme signifié dans la figure 21).

8) Définition des mesures de gestion des rejets

Cette démarche d'évaluation des risques permet à terme de définir les mesures de gestion de rejet adaptées à l'entreprise. Elle permet également de juger de la recevabilité d'un projet d'exploitation, au vu de la compatibilité avec le territoire et son état des milieux. Si le projet est recevable un plan de maîtrise des émissions est mis en place, pouvant imposer des limites de rejet plus strictes que celles mentionnées dans l'arrêté ministériel du 2 février 1998. Ceci dans la limite de la faisabilité technico-économique des solutions disponibles. Cette évaluation des risques va également servir à poser un cadre de surveillance des émissions à l'établissement. Il est suivi et révisé régulièrement.

III. ETUDE DU CAS SANOFI MOURENX

A. Contexte

En avril 2018, le site SANOFI de Mourenx est mis en demeure par la DREAL de Nouvelle Aquitaine du fait de dépassements préoccupants des valeurs limites d'émission pour les composés organiques volatils : toluène, propène, isopropanol, valéronitrile et bromopropane. Cette mesure remet à l'ordre du jour la question des émissions gazeuses de valproate de sodium par l'usine évaluées depuis 2014 par SANOFI sur la base des données de production du site. L'arrêté préfectoral d'autorisation d'exploitation octroyé pour l'exploitation ne fait pas mention de limites

annuelles de rejet mais limite l'émission de ce principe actif à 200 g/h en moyenne journalière [105], [106]. Aucune mesure en continu n'est effectuée pour cette molécule et aucune mesure d'analyse environnementale n'est normalisée. Des mesures périodiques de rejet du valproate de sodium sont effectuées depuis 2014 et les ERS successives menées sur la période 2015-2017 ont montré l'absence de risque. Cependant l'avis de l'INERIS a été sollicité sur la méthode d'établissement des ERS (réalisées par des bureaux d'étude pour le compte de SANOFI). De plus, la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de la Prévention des Risques ont saisi l'ANSES afin d'effectuer une analyse critique des VTR disponibles pour le valproate de sodium utilisées pour l'établissement des ERS du site.

Le valproate de sodium est le principe actif du princeps Depakine® commercialisé par SANOFI. Il s'agit d'un médicament indiqué chez l'adulte et l'enfant pour le traitement des épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut) ou des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire). Chez l'enfant il est également indiqué pour la prévention de crises de convulsions fébriles en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines [107]. Les effets indésirables recensés pour ce médicament sont des affections de l'embryogénèse de type malformations congénitales, troubles neurodéveloppementaux qui en font un médicament tératogène puissant dont l'utilisation chez la femme en âge de procréer doit faire l'objet d'une maîtrise approfondie du risque de grossesse. Lorsque le changement de thérapeutique n'est pas possible chez une femme avec une volonté de grossesse, le médecin doit évaluer correctement la balance bénéfique/risque pour le cas précis, informer la patiente des risques encourus et lui permettre de prendre une décision éclairée. Les effets indésirables de type troubles du système nerveux (tremblements, troubles extrapyramidaux, sédation, convulsion, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséuses ou vertigineuses) sont également évalués fréquents voire très fréquents. Sont également recensés fréquents les effets indésirables de types affections psychiatriques (avec des états confusionnels, hallucinations, agressivité, agitation, troubles de l'attention), des irrégularités menstruelles, des hépatopathies, hémorragies, chute des cheveux, incontinences urinaires, affections gastro-intestinales (nausées, vomissements, stomatite, douleurs épigastriques et diarrhées), anémie, thrombopénie et perte

d'audition. Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Il est contre indiqué en cas d'hépatopathie et pancréatite, peut aggraver les convulsions chez certains patients et peut renforcer un risque suicidaire chez le patient. Cette revue très brève des caractéristiques de cette molécule nous permet de comprendre l'inquiétude de la population et des autorités sanitaires au regard des rejets de l'usine de Mourenx.

B. Revue de l'exposition atmosphérique au valproate

En juillet 2018, l'INERIS rend un avis sur l'évaluation des voies d'exposition considérée pour l'évaluation des risques sanitaires liée au rejet de valproate de sodium par l'usine. Sont analysés l'estimation des flux d'émission et le choix du modèle de dispersion atmosphérique [108].

La source de pollution identifiée est l'étape d'atomisation pour séchage du valproate. Les émissions de produit à ce niveau sont prises en charge par une tour de lavage suivie d'un cyclone. L'émission résiduelle se fait *via* le rejet de gouttelettes chargées, le produit étant fortement hygroscopique.

Le flux de valproate émis est estimé à 2kg/h en fonctionnement normal de l'usine, ce qui équivaut à 13,4 tonnes annuelles pour 40 opérations d'atomisation par an (chaque opération durant environ 1 semaine). Aucune donnée d'émission n'est disponible avant 2015.

L'usine a entrepris des travaux sur la tour de lavage afin de diminuer les flux à 0,1 – 0,2 kg/h en 2018.

L'INERIS relève que la modélisation des comportements microphysiques, thermodynamiques et chimiques du panache de gouttelettes chargées est trop simplifiée pour évaluer l'exposition au produit. On peut l'interpréter comme une mauvaise application du schéma conceptuel de l'exposition proposé par l'instance. En effet, certains phénomènes comme la réaction du valproate de sodium avec des acides atmosphériques pour donner de l'acide valproïque gazeux (constituant donc un phénomène de transfert de milieux) n'est pas considéré dans le rapport d'ERS proposé par SANOFI. En conséquence les transferts de milieux d'exposition et la modélisation de la dispersion du panache n'apparaît pas pertinente.

C. Revue de la VTR du valproate de sodium

Le 29 juin 2018 l'ANSES est saisie pour rendre un avis sur les VTR utilisées pour l'ERS établie par SANOFI. L'entreprise a fait appel au bureau d'étude CEHTRA pour l'établissement des VTR liées au valproate de sodium et au bureau d'étude AECOM pour l'établissement de l'ERS.

L'ANSES souligne que si le principal mécanisme d'action reconnu au principe actif est l'inhibition des canaux sodiques voltage dépendants (notamment le canal calcique de type T) et le renfort de l'action GABAergique (par fixation sur le récepteur GABA-A et l'inhibition de la GABA-transaminase et la succinyl-hémi-aldéhyde-déshydrogénase) la pharmacodynamie de la molécule reste en grande partie méconnue.

Les taux plasmatiques reconnus d'efficacité thérapeutique sont compris entre 40 et 100 mg/L.

Le CEHTRA a proposé deux VTR reprotoxiques par voie orale en prenant comme effet critique les effets tératogènes de la molécule, une VTR chronique par voie orale en prenant comme effet critique les troubles neurologiques et une VTR chronique par voie orale avec pour effet critique la toxicité testiculaire de la molécule. Pour chaque VTR une transposition voie à voie a été utilisée afin d'obtenir des VTR respiratoires et cutanées.

Les résultats de l'établissement du profil toxicologique de la molécule montrent effectivement des effets neurologiques pour des expositions chroniques et des effets testiculaires pour la voie orale. Le caractère tératogène du produit fait l'objet de plusieurs études avec notamment des effets neurodéveloppementaux. Enfin, certaines études suggèrent un effet sur la maturation pubertaire.

Aucun effet génotoxique ou cancérigène n'a été actuellement détecté.

L'ANSES conclut qu'au vu des données disponibles, les effets de types tératogénicité et troubles du neurodéveloppement peuvent être retenus comme effet critique. Les effets de type malformation congénitale peuvent également être considérés. Du fait de la non-mise en évidence d'un effet génotoxique, une VTR à seuil de dose peut être envisagée.

Après revue des données disponibles, la dose critique retenue est de 10mg/kg /j, ce qui représente une dose inférieure à celle retenue par le bureau d'étude. En effet le

bureau CEHTRA a retenu une dose critique de 50mg/kg/j, correspondant au plus faible NOAEL identifié chez l'animal. Or la posologie minimale thérapeutique chez l'humain est de 10 à 15 mg/kg/j, ce qui est considéré comme une LOAEL chez l'homme (et qui explique la décision de l'ANSES de retenir cette dose comme dose critique). En plus de cette donnée, les experts de l'ANSES proposent d'appliquer un facteur d'incertitude supplémentaire de 10 sur la dose critique de 10mg/kg/j. En effet cette dose est une posologie minimale et non une NOAEL chez l'humain.

Du fait des fenêtres de sensibilité associées au caractère tératogène de la molécule, l'ANSES recommande une durée d'exposition de 24h pour l'établissement de la VTR, ce qui implique également que les concentrations d'exposition doivent être suivies quotidiennement et ce sur le long terme pour prévenir du risque tératogène.

D. Conclusion

Après avis des différents groupes d'experts, l'entreprise reprendra les éléments de la modélisation de l'exposition des populations et recalculera sa VTR sur les recommandations données par L'ANSES. Après une nouvelle quantification des risques, l'usine pourra reprendre son fonctionnement normal en septembre 2018 du fait d'une compatibilité démontrée avec l'environnement dans lequel elle évolue.

L'impact des rejets qui ont précédés à l'année 2015 sur l'environnement et la population ne sont toutefois pas démontrés inoffensifs.

IV. OUVERTURE SUR LA PROBLEMATIQUE LIEE AUX MEDICAMENTS

Les médicaments sont, du fait de leur effet initialement recherchés comme thérapeutiques, des molécules polluantes pour les écosystèmes et l'humain sain. Leur émission non volontaire dans l'environnement constitue par défaut un risque sanitaire pour les populations. Ils doivent être considérés dans l'évaluation des risques sanitaires relative aux ICPE. Cependant plusieurs points de la méthode actuelle

d'évaluation des risques sanitaires sont mal définis par les autorités et méritent réflexion.

A. Choix de l'effet critique utilisé pour la construction de VTR

Le médicament est un produit développé dans le but d'être efficace pour une ou plusieurs pathologies. Dans ce sens il présente obligatoirement un effet sur l'organisme vivant. Cet effet dépend de la dose absorbée et comporte un volet bénéfique, de par l'action pharmacologique de la molécule, ainsi qu'un volet nocif, de par les actions annexes non recherchées en thérapeutique représentées par l'ensemble des effets indésirables de la molécule. Le choix de la dose thérapeutique repose sur l'évaluation de la meilleure balance bénéfice/risque pour le patient.

Le dossier d'AMM, auquel sont soumises toutes les molécules thérapeutiques, retrace les données de développement pré-cliniques du médicament dans lesquelles sont comprises les études de toxicologie conventionnelle [109]. Celles-ci permettent de calculer les valeurs de références nécessaires à une première administration à l'homme lors des études cliniques. Certains paramètres comme la NOAEL, la LOAEL, la dose létale 50 peuvent être calculés. Cependant ces données sont construites en vue de développer une molécule efficace dans le traitement d'une pathologie associée. Les effets critiques retenus dans ce cas de figure sont généralement des effets indésirables et non les effets thérapeutiques eux-mêmes qui peuvent devenir néfastes sur une population saine (par exemple une action antibiotique est néfaste sur un patient sain du fait de la modification d'un équilibre microbiotique). Elles ne sont pas menées en vue d'étudier les effets du médicament sur une population exposée de manière passive comme le suggère les cas d'exposition à une pollution. Ces données peuvent être exploitées lors de l'établissement de VTR, au même titre que les données cliniques et les données de pharmacovigilance ultérieure. Il faut cependant garder en mémoire que cette démarche doit être initiée lors de la mise en fonctionnement d'une exploitation de fabrication ou transformation.

B. Prise en compte des produits de dégradation

Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, les VTR ne prennent pas en compte les produits de dégradation des molécules. Or les produits de dégradation des médicaments présentent pour la plupart aussi des activités biologiques. Ces produits sont d'autant plus préoccupants qu'ils sortent du domaine d'optimisation des molécules mères en termes de balance bénéfice/risque et peuvent en ce sens présenter un profil toxique plus marqué. C'est le cas par exemple de l'acide salicylique, molécule issue du saule blanc utilisée initialement comme anti-inflammatoire mais irritant intestinal, optimisée par la suite en acide acétylsalicylique mieux supporté. Cette problématique d'approche peut être étendue à tous les polluants considérés à partir du moment où leur dégradation par les processus de dépollution existants n'est pas totale.

C. Perspectives

L'avantage du médicament est de bénéficier d'une attention particulière dans le cadre des données réglementaires de commercialisation et du suivi de pharmacovigilance. A l'inverse d'autres molécules, les moyens nécessaires à la compréhension du mécanisme d'action, les études de la relation dose-réponse en population humaine et la veille épidémiologique au regard de ces produits, sont des travaux obligatoires à leur maintien sur le marché. Il paraîtrait pertinent, au vu de la problématique de pollution actuelle, d'encourager les efforts pour caractériser également ces molécules et leur produits de dégradation en terme d'écotoxicité et de risques sanitaires dès l'émission du dossier d'AMM.

CONCLUSION

La prise de conscience écologique est un processus lent et difficile à harmoniser sur le plan international. La politique écologique est souvent tributaire de l'économie d'un pays. L'impact sanitaire de la pollution est cependant un problème indiscutable pour les populations exposées qui en subissent les conséquences. C'est souvent suite à la manifestation d'un mécontentement sociétal que les gouvernements décident de mettre en place des politiques de protection des territoires.

Beaucoup de molécules polluantes issues des industries chimiques et pharmaceutiques ont un effet écologique ou sanitaire reconnu. Le gouvernement français, et plus généralement les gouvernements européens, ont mis en place des mesures de gestion de la dégradation des territoires par ces établissements. L'intérêt est de concilier le bénéfice économique apporté par ces usines sur le territoire avec le maintien d'un état des milieux acceptable et compatible avec la vie humaine (qui elle-même dépend de l'état des autres écosystèmes). Les mesures mises en place portent notamment sur la maîtrise des émissions polluantes. Des normes de rejets sont définies au niveau national et déclinées au niveau régional pour répondre correctement aux problématiques spécifiques à chaque territoire. Elles sont définies pour la protection des populations et des écosystèmes mais doivent rester réalistes au regard des moyens technico-économiques actuellement disponibles pour le traitement des effluents gazeux et aqueux industriels. Les travaux actuels d'ingénierie cherchent à optimiser les mesures existantes ou à mettre de nouvelles méthodes de dépollution plus performantes.

La problématique des micropolluants dans l'eau de boisson est née avec l'amélioration des mesures de surveillance sanitaires et le perfectionnement des techniques d'analyse. Elle préoccupe la communauté scientifique en mettant en lumière de nombreuses limites à la méthode actuelle de maîtrise des risques en terme de pollution. En effet, les bases de connaissances actuelles sur l'identité des polluants, leur concentration, leur effet et leur transfert entre les milieux semblent trop peu alimentées. D'autant plus que les mêmes informations sont inexistantes pour les produits de dégradation de ces molécules ou pour les mélanges de produits (impliquant potentiellement synergie d'action et interactions).

Parmi les molécules recensées comme micropolluant, les médicaments soulèvent une problématique toute particulière. On sait en effet que les molécules thérapeutiques sont sélectionnées sur leur effet biologique. Leur impact en terme de pollution en est d'autant plus préoccupant. Est-il éthiquement acceptable de laisser des populations saines être exposées passivement à des molécules potentiellement néfastes pour l'équilibre physiologique ? La réponse est évidemment non. L'enjeu actuel est donc de maîtriser cette pollution à la source, de la corriger et d'en quantifier le risque.

C'est pour cela que les industries chimiques et pharmaceutiques commencent à mettre à l'essai certains procédés de traitement des eaux et des gaz spécifiques à ces molécules (traitement au charbon actif et à l'ozone notamment). Cependant la diversité des molécules ciblées représente un problème quant à la maîtrise des produits de dégradation ou réactifs intermédiaires. Il n'existe actuellement pas de procédé miracle pour dégrader toutes ces molécules en éléments unitaires inertes.

D'autre part, il est indispensable de poser un cadre réglementaire aux rejets médicamenteux dans l'environnement. Celui-ci doit comprendre des valeurs limites de référence claires. Ces valeurs étant fixées après étude de la toxicité de la molécule, il est nécessaire d'alimenter le portefeuille de produits disposant de VTR. L'établissement de VTR pourrait être demandé, pour le médicament, lors de la constitution du dossier d'AMM. Cette donnée pourrait faire partie du volet toxicologique et écologique du dossier. De plus, il paraît nécessaire de pouvoir établir des VTR pour les produits de dégradation, les co-produits, les intermédiaires réactionnels et les mélanges. Si ce travail paraît lourd à l'heure actuelle, il n'en est pas moins un moyen d'améliorer la maîtrise des risques sanitaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Mandard, “Rejets toxiques : dans le viseur du gouvernement, Sanofi met son usine à l’arrêt,” *Le Monde*, 09-Jul-2018.
- [2] G. FLEITOUR, “L’usine Sanofi de Mourenx est autorisée à redémarrer partiellement le 16 août,” 09-Jul-2018. [Online]. Available: <https://www.usinenouvelle.com/article/l-usine-sanofi-de-mourenx-est-autorisee-a-redemarrer-partiellement-le-16-aout.N717119>. [Accessed: 16-Jun-2019].
- [3] L. Barnéoud and A. Bomboy, “Enquête sur les usines d’antibiotiques indiennes, fabriques d’antibiorésistance,” *Le monde*, 10-Dec-2018.
- [4] X. Deroy, “Le secteur pharmaceutique et l’histoire du contrôle de l’innovation,” *Rev. française Gest.*, vol. 8, pp. 175–183, 2008.
- [5] “Ces biotechnologies qui révolutionnent la santé | Leem,” *Leem*, 2018. [Online]. Available: <https://www.leem.org/ces-biotechnologies-qui-revolutionnent-la-sante>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [6] “Qu’appelle-t-on un médicament biologique ?,” *Futura santé*. [Online]. Available: <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/medicaments-quappelle-t-on-medicament-biologique-4849/>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [7] Y. Bonhomme, P. Cordel, and J. Sebai, “Différences entre ‘Big Pharmas’ et ‘Biotechs’ : qu’en disent les brevets,” *Rev. française Gest.*, vol. 2, pp. 117–133, 2005.
- [8] C. Caro, “Le développement de la conscience environnementale et l’émergence de l’écologie politique dans l’espace public en France et en Allemagne,” Thèse, Université Sorbonne Nouvelle - Paris III, 1979.
- [9] “History • Club of Rome.” [Online]. Available: <https://www.clubofrome.org/about-us/history/>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [10] “Histoire - Greenpeace France.” [Online]. Available: <https://www.greenpeace.fr/connaitre-greenpeace/historique/>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [11] “Histoire : les grandes dates du WWF | WWF France.” [Online]. Available: <https://www.wwf.fr/qui-sommes-nous/histoire>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [12] “PNUE : Programme des Nations Unies pour l’Environnement - Bureau de L’Envoyé du Secrétaire général pour la Jeunesse.” [Online]. Available: <https://www.un.org/youthenvoy/fr/2013/08/pnue-programme-nations-unies-lenvironnement/>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [13] “LE 10 JUILLET 1976 : SEVESO,” *Le Monde*, 24-May-1980.
- [14] Union Européenne, *Directive 2012/18/UE du parlement Européen et du conseil du 4 juillet 2012 concernant la maîtrise des dangers liés aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, modifiant puis abrogeant la directive 96/82/CE du Conseil*. 2012, pp. 1–37.
- [15] “Petit historique de SEVESO ... - Seveso 3 - Directive Européenne.” [Online]. Available: http://seveso3.fr/?page_id=7. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [16] P. Bodson, “La prise de conscience environnementale,” *l’Etudiant*, pp. 1–29, 2010.

- [17] “Le débat sur le climat depuis le sommet de la terre à Rio (1992 - 2018),” 2017. [Online]. Available: <https://www.vie-publique.fr/chronologie/chronos-thematiques/debat-climat-rio-1992-rio-20-2012.html>. [Accessed: 30-Jun-2019].
- [18] *Convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques*. 1992.
- [19] M. Tsayem Demaze, “Les conventions internationales sur l’environnement : état des ratifications et des engagements des pays développés et des pays en développement,” *Inf. Geogr.*, vol. 73, no. 3, p. 84, 2010.
- [20] *Protocole de Kyoto à la convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques*. 1998.
- [21] B. Quenault, “Protocole de Kyoto et gouvernance écologique mondiale : enjeux et perspectives des engagements post-2012,” *Mondes Dev.*, vol. 136, no. 4, p. 29, 2006.
- [22] M. E. Kraft, “La politique de l’environnement aux états-unis,” *AFRI*, vol. 3, pp. 527–541, 2002.
- [23] “La Californie s’engage à réduire les émissions de gaz à effet de serre,” *Le Monde*, 31-Aug-2006.
- [24] “La politique européenne de l’environnement,” 2019. [Online]. Available: <https://www.touteleurope.eu/actualite/la-politique-europeenne-de-l-environnement.html>. [Accessed: 28-Jul-2019].
- [25] J. Lastennet, “L’environnement et le climat dans l’Union européenne,” 2019. [Online]. Available: <https://www.touteleurope.eu/actualite/l-environnement-et-le-climat-dans-l-union-europeenne.html>. [Accessed: 28-Jul-2019].
- [26] C. Rousseau, “les 7 gaspillages | Le Lean Manufacturing,” 2014. [Online]. Available: <http://leleanmanufacturing.com/les-7-gaspillages/>. [Accessed: 28-Jul-2019].
- [27] “Les normes environnementales [Le Ministère de l’Environnement Le Gouvernement japonais].” [Online]. Available: <https://www.env.go.jp/fr/standards/index.html>. [Accessed: 28-Jul-2019].
- [28] “PIB (\$ US courants) - Données de la banque mondiale,” 2018. [Online]. Available: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/NY.GDP.MKTP.CD>. [Accessed: 04-Aug-2019].
- [29] J.-P. Maréchal, “L’écologie politique en Chine,” *Ecol. Polit.*, vol. N° 47, no. 2, p. 15, 2013.
- [30] M.-H. Schwoob, “L’éveil vert de la société chinoise ?,” *Ecol. Polit.*, vol. N° 47, no. 2, p. 27, 2013.
- [31] J.-F. Huchet, *La crise environnementale en Chine : évolutions et limites des politiques publiques*. SciencesPo Les Presses, 2016.
- [32] L. Ma and F. G. Schmitt, “Développement et conflits environnementaux en Chine,” *Perspect. chinoises*, vol. 103, no. 2, pp. 100–109, 2008.
- [33] “Qui sont les pires pollueurs de la planète ?,” *Capital.fr*, 2017. [Online]. Available: <https://www.capital.fr/economie-politique/qui-sont-les-pires-pollueurs-de-la-planete-1230837>. [Accessed: 09-Sep-2019].
- [34] S. Narain, “L’écologie des pauvres en Inde,” *Regards sur la Terre*, vol. 17, 2009.
- [35] E. Levy, “L’Inde : laboratoire écologique de la planète ?,” *Le Parisien*, 24-Nov-2015.
- [36] N. Aparecida de Mello and H. Théry, “L’État brésilien et l’environnement en Amazonie : évolutions, contradictions et conflits,” *Espace. Geogr.*, vol. 32, 2003.
- [37] S. Wallace, “Le nouveau président brésilien souhaite exploiter l’Amazonie. Mais en a-t-il le

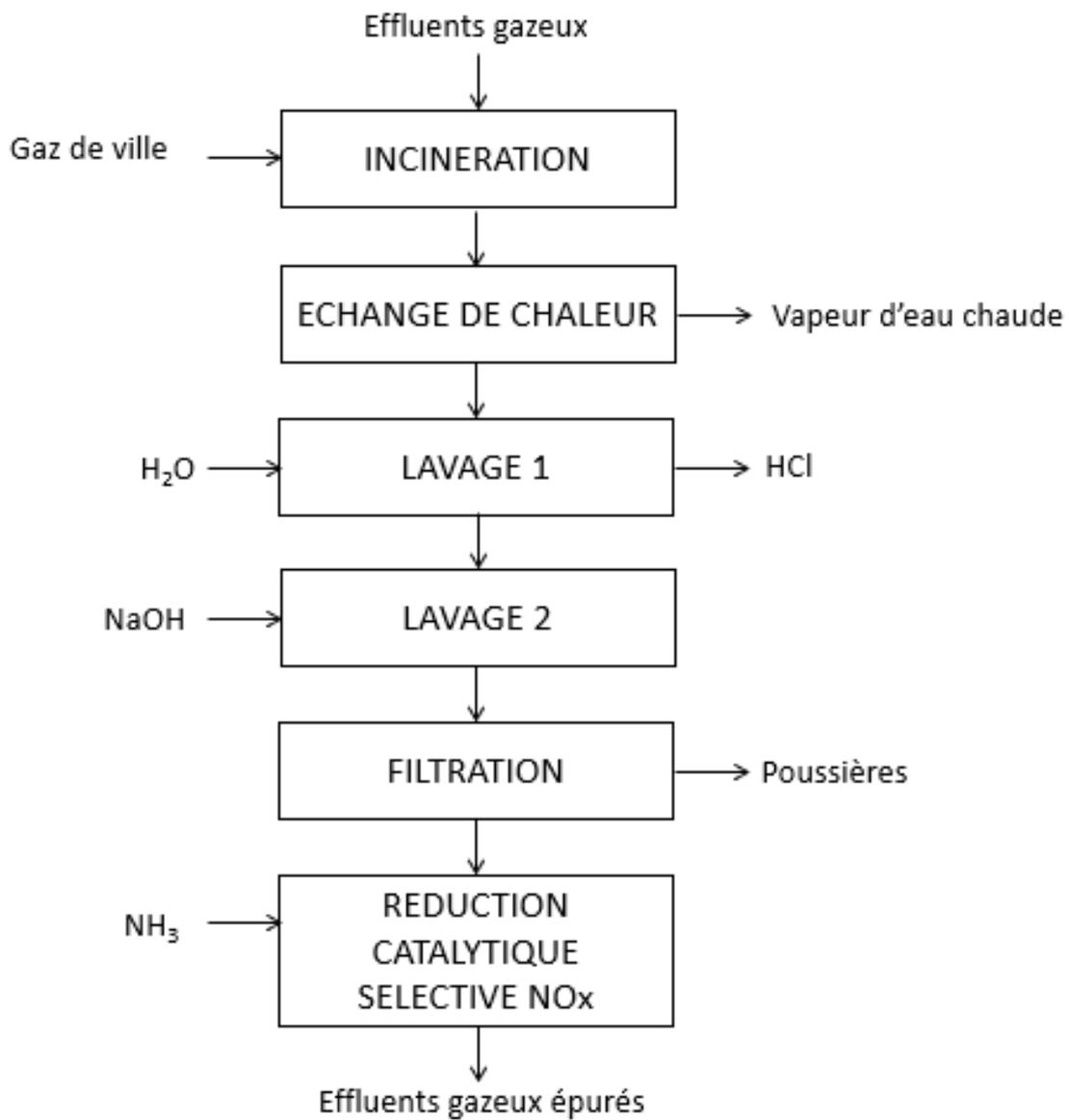
- droit ?," *Natl. Geogr. Mag.*, 2018.
- [38] *Directive 2004/35/CE*. EUR-lex, 2004.
- [39] *Règlement REACH*. EUR-Lex, 2006.
- [40] "Risques technologiques: la directive SEVESO et la loi Risques," *Ministère de la transition écologique et solidaire*. [Online]. Available: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/risques-technologiques-directive-seveso-et-loi-risques>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [41] "Les établissements classés SEVESO," *Inspection des établissements classés*. [Online]. Available: <http://www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/Risques-accidentels.html>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [42] "Organisation générale, bulletin officiel et projet de loi de finances | Ministère de la Transition écologique et solidaire," *Ministère de la transition écologique et solidaire*, 2019. [Online]. Available: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/organisation-generale-bulletin-officiel-et-projet-loi-finances>. [Accessed: 09-Sep-2019].
- [43] *Code de l'environnement*. 2019.
- [44] "Définition - Inspection des Installations Classées," *Ministère de la transition écologique et solidaire*, 2019. [Online]. Available: <http://www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/Definition.html>. [Accessed: 11-Sep-2019].
- [45] "Chronologie - Les dates de la politique de l'eau.," *Vie publique.fr*, 2017.
- [46] "Dans quel cas déposer un dossier 'Loi sur l'eau,'" *Infos.gouv - Préfète du Gers*, 2018. [Online]. Available: <http://www.gers.gouv.fr/Politiques-publiques/Environnement/Gestion-de-l-eau/Comment-constituer-un-dossier-loi-sur-l-eau/Dans-quel-cas-deposer-un-dossier-Loi-sur-l-eau>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [47] "Services déconcentrés du ministère," *Ministère de la Transition écologique et solidaire*, 2016. [Online]. Available: <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/services-deconcentres-du-ministere>. [Accessed: 11-Sep-2019].
- [48] "Que font les DREAL ?," *Techniques de l'Ingénieur*, 2011. [Online]. Available: <https://www.techniques-ingenieur.fr/actualite/articles/que-font-les-dreal-6402/>. [Accessed: 11-Sep-2019].
- [49] "L'Ineris, l'expert public pour la maîtrise des risques industriels et environnementaux," *INERIS*. [Online]. Available: <https://www.ineris.fr/fr/ineris/institut-bref/ineris-expert-public-maitrise-risques-industriels-environnementaux>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [50] "Présentation de l'Anses," *ANSES*. [Online]. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/présentation-de-lanses>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [51] "L'Anses en quelques mots," *ANSES*. [Online]. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-en-quelques-mots>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [52] M. A. Fernandez, "Introduction au traitement des effluents," in *Cours traitement des effluents IMT Albi-Carmaux*, 2019, pp. 1–15.
- [53] "Dossier scientifique : L'eau," *CNRS*. [Online]. Available: <http://sagascience.cnrs.fr/doseau/decouv/potable/compoChim.html>. [Accessed: 19-Sep-2019].
- [54] CITEPA, "Polluants et GES," *CITEPA*, 2017. [Online]. Available: <https://citepa.org/fr/air-et-climat/23-polluant-et-ges>. [Accessed: 23-Sep-2019].

- [55] INRS, "Benzène : Fiche toxicologique n°49," 2011.
- [56] "Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation," Article 27, 1998.
- [57] "Arrêté 1er Juin 2015 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations relevant du régime de l'enregistrement au titre des rubriques n°4331 ou 4734 de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement," Article 50, 2015.
- [58] "Arrêté du 20 avril 2005 relatif aux prescriptions générales applicables aux installations classées soumises à déclaration sous l'une ou plusieurs des rubriques nos 1436, 4330, 4331, 4722, 4734, 4742, 4743, 4744, 4746, 4747 ou 4748, ou pour le pétrole brut," Annexe I, 2005.
- [59] "Arrêté du 2 février 1998 relatif aux prélèvements et à la consommation d'eau ainsi qu'aux émissions de toute nature des installations classées pour la protection de l'environnement soumises à autorisation," Article 30, 1998.
- [60] "Arrêté du 7 juillet 2009 relatif aux modalités d'analyse dans l'air et dans l'eau dans les ICPE et aux normes de référence," 2009.
- [61] CITEPA, "Mesures primaires et secondaires de réduction des émissions de COVNM," 2015.
- [62] S. Marsteau, "Oxydation thermique et catalytique," *INRS*, 2006.
- [63] ADEME, "Traitement par oxydation thermique et oxydation catalytique - Fiche technique," 2014.
- [64] ADEME, "Traitement biologique - Fiche technique," 2014.
- [65] ADEME, "Traitement par adsorption - Fiche technique," pp. 1–5, 2014.
- [66] ADEME, "Traitement Par Absorption (Lavage) - Fiche technique," pp. 1–6, 2014.
- [67] ADEME, "NOx : Définition, sources d'émission et impacts." [Online]. Available: [https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/oxydes-dazote-nox/definition-sources-demission-impacts#targetText=Les différents oxydes d'azote,'azote \(NO2\)](https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/oxydes-dazote-nox/definition-sources-demission-impacts#targetText=Les%20diff%C3%A9rents%20oxydes%20d'azote,%20azote%20(NO2).). [Accessed: 14-Oct-2019].
- [68] CITEPA, "NOx - Traitement secondaire." [Online]. Available: <https://www.citepa.org/fr/air-et-climat/techniques-de-reduction/mesures-secondaires-de-reduction-des-emissions-de-nox>. [Accessed: 14-Oct-2019].
- [69] I. JACUBOWIEZ, *Désulfuration des fumées*, Techniques. 2016.
- [70] CITEPA, "SO2 Traitements secondaires," 2012. [Online]. Available: <https://www.citepa.org/fr/air-et-climat/techniques-de-reduction/mesures-secondaires-de-reduction-du-so2>. [Accessed: 15-Oct-2019].
- [71] ADEME, "Les techniques de dépoussiérage," 2018. [Online]. Available: <https://www.ademe.fr/entreprises-monde-agricole/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/poussieres-particules/techniques-depoussierage>. [Accessed: 15-Oct-2019].
- [72] CITEPA, "Traitement des Particules," 2016. [Online]. Available: <https://www.citepa.org/fr/air-et-climat/techniques-de-reduction/mesures-primaires-et-secondaires-de-reduction-des-particules>. [Accessed: 15-Oct-2019].
- [73] M. . FERNANDEZ, "Pre-traitements et traitements primaires dans le traitement des effluents," in *Cours traitement des effluents IMT Albi-Carmaux*, 2019, pp. 1–13.

- [74] F. Edeline, *L'épuration physico-chimique des eaux : théorie & technologie*, 4th ed. Lavoisier tec&doc, 1998.
- [75] P. Blazy and E.-A. Jdid, "Flottation - Aspects pratiques," *Tech. l'Ingénieur*, vol. J3360, 2000.
- [76] "La qualité de l'eau et assainissement en France," *Senat*, 2019. [Online]. Available: <https://www.senat.fr/rap/I02-215-2/I02-215-269.html>. [Accessed: 15-Oct-2019].
- [77] "Coagulation-floculation : principe," *enseeiht*, 2018. [Online]. Available: <http://hmf.enseeiht.fr/travaux/CD0304/optsee/bei/5/binome4/coag.htm>. [Accessed: 15-Oct-2019].
- [78] S. Moran, "Understanding the basics of industrial effluents treatment," *AICHE*, pp. 39–43, 2017.
- [79] M. . FERNANDEZ, "Traitements secondaires dans le traitement des effluents," in *Cours traitement des effluents IMT Albi-Carmaux*, 2019, pp. 1–23.
- [80] G. Deronzier *et al.*, "Traitement de l'azote dans les stations d'épuration biologique des petites collectivités," 25, 2001.
- [81] G. Deronzier and J.-M. Choubert, "Traitement du phosphore dans les petites stations d'épuration à boues activées Comparaisons techniques et économiques des voies de traitement biologique et physico-chimique," 29, 2004.
- [82] S. Rivollet, "Nouveaux Polluants émergents," *Note Veill.*, pp. 1–10, 2013.
- [83] T. Maugin and J. Le Roux, "Les médicaments dans les eaux." APTEN - Association de professionnels du traitement des eaux et des nuisances, 2014.
- [84] "Plan National Sur Les Residus De Medicaments Dans Les Eaux," *Ministère de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement*, 2011.
- [85] "Perturbateurs endocriniens," *INSERM*, 2018. [Online]. Available: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/perturbateurs-endocriniens>. [Accessed: 16-Oct-2019].
- [86] "Les perturbateurs endocriniens," *ANSES*, 2019. [Online]. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/les-perturbateurs-endocriniens>. [Accessed: 16-Oct-2019].
- [87] NoPILLS, "noPILLS report - résumé en français," 2015.
- [88] AFSSA, "HIERARCHISATION DES RESIDUS DE MEDICAMENTS D'INTERET POUR L'ANALYSE DES RESSOURCES ET DES EAUX TRAITEES," 2008.
- [89] ANSES, "Campagne nationale d'occurrence des résidus de médicaments dans les eaux destinées à la consommation humaine," 2011.
- [90] "Bilan du plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux," *Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie*, 2015.
- [91] "Plan micropolluants 2016-2021 pour préserver la qualité des eaux et la biodiversité," *Ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer ; Ministère des affaires sociales et de la santé*, 2016.
- [92] AMPERES, "Synthèse du projet ANR AMPERES Analyse de micropolluants prioritaires et émergents dans les rejets et les eaux superficielles," 2009.
- [93] V. Mboula Maroga, "Devenir de polluants émergents lors d'un traitement photochimique ou photocatalytique sous irradiation solaire," *Ecole des Mines de Nantes*, 2013.

- [94] J. Choina, H. Kosslick, C. Fischer, G. U. Flechsig, L. Frunza, and A. Schulz, "Photocatalytic decomposition of pharmaceutical ibuprofen pollutions in water over titania catalyst," *Appl. Catal. B Environ.*, vol. 129, pp. 589–598, 2012.
- [95] B. Jain, A. K. Singh, H. Kim, E. Lichtfouse, and V. K. Sharma, "Treatment of organic pollutants by homogeneous and heterogeneous Fenton reaction processes," *Environ. Chem. Lett.*, vol. 16, no. 3, pp. 947–967, 2018.
- [96] ProjetDEMEAU, "Chemical and toxicological assessment of transformation product and by-product formation," 2012.
- [97] ProjectDEMEAU, "Decision basis for implementation of oxidation technologies," 2012.
- [98] F. Dor and N. Bonvallot, "Le point sur les valeurs toxicologiques de référence," *Arch. des Mal. Prof. l'Environnement*, vol. 68, no. 5, pp. 543–550, 2007.
- [99] A. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail, "Valeurs toxicologiques de référence - Guide d'élaboration de l'Anses," 2017.
- [100] P. E. BOUTET-ROBINET, "Cours VTR - Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse."
- [101] INERIS, "Environnement, Normes de Qualité Environnementale (NQE) et Valeurs Guides Environnementales (VGE)," *Portail des substance chimiques*, 2009. [Online]. Available: <https://substances.ineris.fr/fr/page/9>. [Accessed: 18-Oct-2019].
- [102] INERIS, "Méthodologie utilisée pour la détermination de normes de qualité environnementale (NQE)," 2011.
- [103] B. Lyan, "Guide de mise en oeuvre de la réglementation applicable aux ICPE en matière de rejets de substances dangereuses dans l'eau," 2018.
- [104] V. GRAMMONT - Céline BOUDET, "Évaluation de l'état des milieux et des risques sanitaires Démarche intégrée pour la gestion des émissions de substances chimiques par les installations classées environnement-santé Impact des activités humaines sur les milieux et la santé," 2013.
- [105] "Commission de Suivi de Site du Bassin de Lacq Réunion du Bureau du 21 novembre 2018 à 17h30 Compte-rendu," *Préfecture d'Aquitaine*, 2018.
- [106] A. Buzyn, "Sanofi devra réunir toutes les conditions en matière d'émissions et de sécurité pour que l'État puisse autoriser une reprise de l'activité du site de Mourenx," 2018.
- [107] VIDAL, "DEPAKINE - Indications," 2019.
- [108] INERIS, "Evaluation des risques sanitaires liés aux émissions de valproate de sodium de l'usine SANOFI de Mourenx," 2018.
- [109] "Dossier AMM - Trame CTD," 2009.

ANNEXE I: SCHEMA BLOC DU PROCEDE DE TRAITEMENT DES EFFLUENTS GAZEUX DU SITE PHARMACEUTIQUE A



ANNEXE II: NORMES DE REJET POUR LES POLLUANTS DANS LES EAUX (ARRETE MINISTERIEL DU 2 FEVRIER 1998)

	FLUX MAXIMAL JOURNALIER	LIMITE DE REJET
Indice phénols	Si le rejet dépasse 3 g/j	0,3 mg/l
Indice cyanures totaux	Si le rejet dépasse 1 g/j	0,1 mg/l
Chrome hexavalent et composés (en Cr6+)	Si le rejet dépasse 1g/j	50 µg/l
Plomb et ses composés (en Pb)	Si le rejet dépasse 5 g/j	0,1 mg/l
Cuivre et ses composés (en Cu)	Si le rejet dépasse 5 g/j	0,150 mg/l
Chrome et ses composés (en Cr)	Si le rejet dépasse 5 g/j	0,1 mg/l
Nickel et ses composés (en Ni)	Si le rejet dépasse 5 g/j	0,2 mg/l
Zinc et ses composés (en Zn)	Si le rejet dépasse 20 g/j	0,8 mg/l
Manganèse et composés (en Mn)	Si le rejet dépasse 10 g/j	1 mg/l
Etain et ses composés (en Sn)	Si le rejet dépasse 20 g/j	2 mg/l
Fer, aluminium et composés (en Fe + Al)	Si le rejet dépasse 20 g/j	5 mg/l
Composés organiques halogénés	Si le rejet dépasse 30 g/j	1 mg/l
Hydrocarbures totaux	Si le rejet dépasse 100 g/j	10 mg/l
Ion fluorure (en F-)	Si le rejet dépasse 150 g/j	15 mg/l

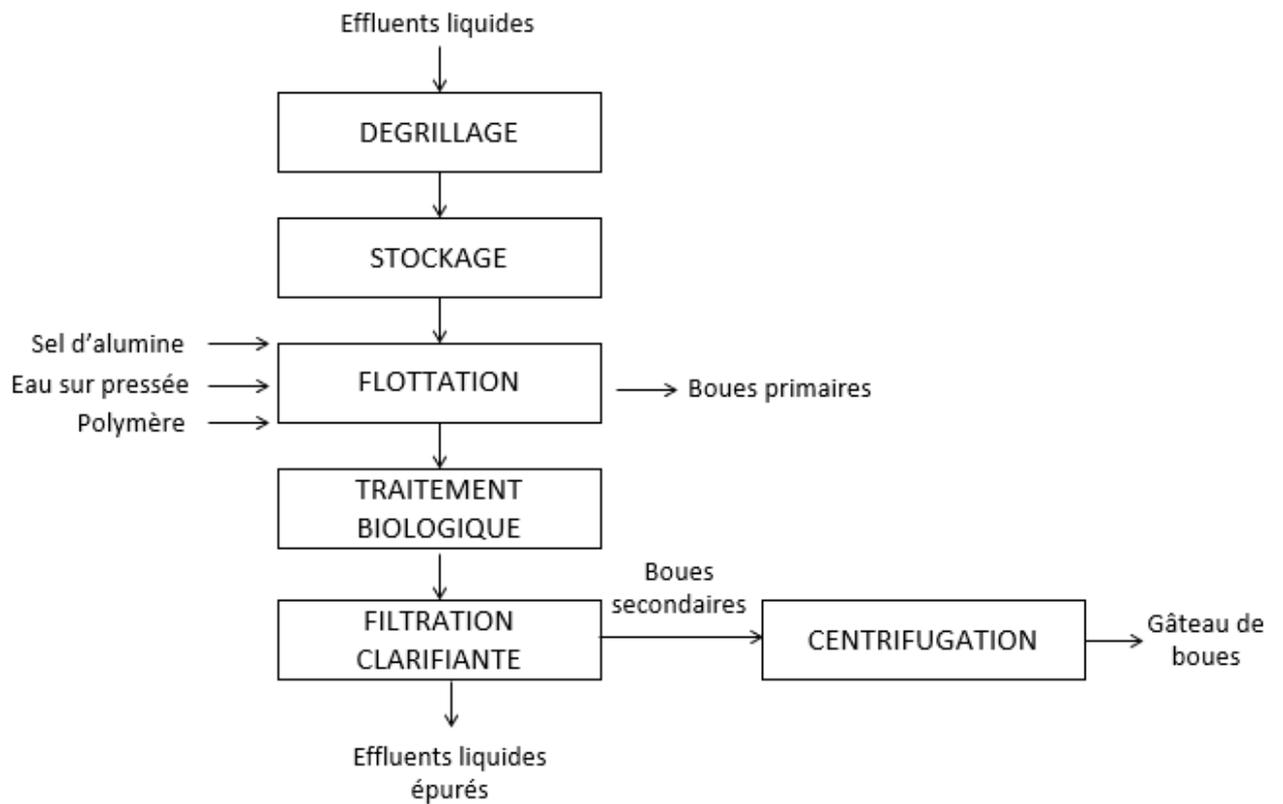
Alachlore	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Anthracène	-	25 µg/l
Atrazine	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Benzène	Si le rejet dépasse 1g/j	50 µg/l

Diphényléthers bromés	-	50µg/l (somme des composés)
Tétra BDE 47	-	25 µg/l
Penta BDE 99	-	25 µg/l
Penta BDE 100	-	-
Hexa BDE 153	-	25 µg/l
Hexa BDE 154	-	-
HeptaBDE 183	-	25 µg/l
DecaBDE 209	-	-
Cadmium et ses composés	-	25 µg/l
Chloroalcanes C10-13	-	25 µg/l
Chlorfenvinphos	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Chlorpyrifos (éthylchlorpyrifos)	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Pesticides cyclodiènes (Aldrine, Dieldrine, Endrine, Isodrine)	-	25 µg/l (somme des 4 drines visées)
DDT total (1)	-	25 µg/l
1,2-Dichloroéthane	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Dichlorométhane (Chlorure de méthylène)	Si le rejet dépasse 2g/j	50 µg/l
Diuron	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Endosulfan (somme des isomères)	-	25 µg/l
Fluoranthène	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Naphtalène	Si le rejet dépasse 1g/j	130µg/l
Hexachlorobenzène	-	25 µg/l

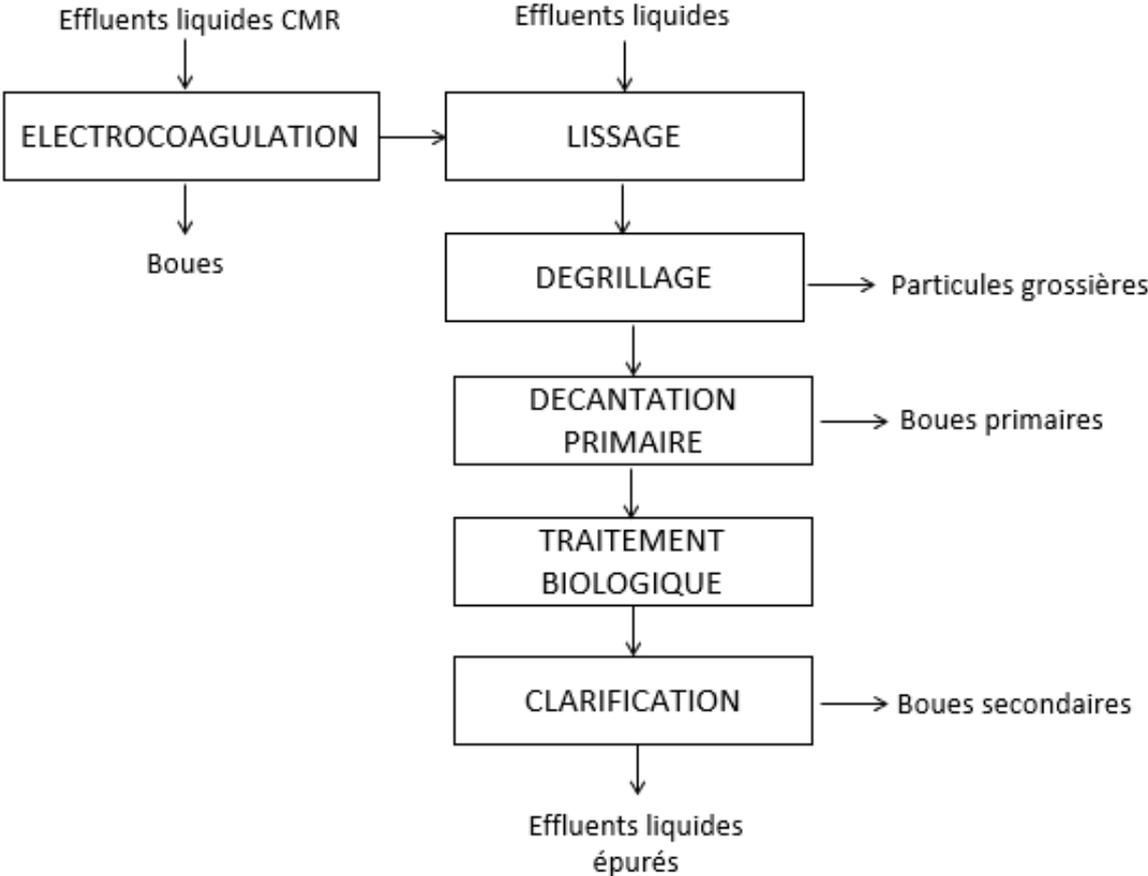
Hexachlorobutadiène	-	25 µg/l
Hexachlorocyclohexane (somme des isomères)	-	25 µg/l
Isoproturon	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Mercure et ses composés	-	25 µg/l
Nonylphénols	-	25 µg/l
Octylphénols	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Pentachlorobenzène		25 µg/l
Pentachlorophénol	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)	-	25 µg/l (somme des 5 composés visés)
Benzo pyrène		
Benzo fluoranthène		
Benzo fluoranthène		
Benzo perylène		
Indeno pyrène		
Simazine	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Tétrachloroéthylène	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Tétrachlorure de carbone	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Trichloroéthylène	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Composés du tributylétain (tributylétain-cation)	-	25 µg/l
Trichlorobenzènes	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Trichlorométhane (chloroforme)	Si le rejet dépasse 2g/j	50 µg/l
Di(2-éthylhexyl)phtalate (DEHP)	-	25 µg/l
Trifluraline	-	25 µg/l
Acide perfluoro octanesulfonique et ses dérivés	-	25 µg/l
Quinoxifène	-	25 µg/l

Dioxines et composés de type dioxines dont certains PCDD, PCDF et PCB-TD	-	25 µg/l
Aclonifène	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Bifénox	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Cybutryne	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Cyperméthrine	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Hexabromocyclododécane (HBCDD)	-	25 µg/l
Heptachlore et époxyde d'heptachlore	-	25 µg/l
Arsenic et ses composés	Si le rejet dépasse 0,5 g/j	25 µg/l
AMPA	Si le rejet dépasse 1g/j	450 µg/l
Glyphosate	Si le rejet dépasse 1g/j	28 µg/l
Toluène	Si le rejet dépasse 2g/j	74 µg/l
Tributylphosphate (Phosphate de tributyle)	Si le rejet dépasse 2g/j	82 µg/l
Biphényle	Si le rejet dépasse 1g/j	25 µg/l
Xylènes	Si le rejet dépasse 2g/j	50 µg/l
Autre polluant spécifique de l'état écologique à l'origine d'un impact local	Si le rejet dépasse 1g/j, dans le cas où la NQE est supérieure à 25µg/l	NQE
	Si le rejet dépasse 1g/j, dans le cas où la NQE est inférieure à 25µg/l	25 µg/l

ANNEXE III: SCHEMA BLOC DU PROCEDE UTILISE POUR LA CENTRALE DE TRAITEMENT DES EAUX USEES SITE PHARMACEUTIQUE A



ANNEXE IV: SCHEMA BLOC DU PROCEDE UTILISE POUR LA CENTRALE DE TRAITEMENT DES EAUX USEES SITE PHARMACEUTIQUE B



RESUME

La protection de l'environnement est une problématique marquée de notre société actuelle. L'industrie est un secteur particulièrement polluant bien que d'intérêt économique majeur. Si des efforts restent à faire en termes de politique internationale, plusieurs pays, dont la France, ont mis en place une législation territoriale visant à limiter les rejets aqueux et gazeux industriels. La nature de ces rejets est très variable selon le type d'industrie concernée. L'industrie pharmaceutique est source de rejets chimiques issus des matières premières, solvants, réactifs, intermédiaires de réaction, co-produits, produits et agents nettoyants. Les matières rejetées en grande quantité sont des polluants notoires, pour lesquels des technologies de dépollution existent et sont bien documentées. La problématique majeure du secteur pharmaceutique reste la question des micropolluants, matières retrouvées sous forme de trace dans les eaux et gaz après traitement classique. Ces molécules sont d'autant plus inquiétantes qu'elles sont biologiquement actives et représentent donc un risque environnemental et sanitaire mal évalué de nos jours dans le cas particulier des médicaments. Cette pollution émergente soulève la double problématique d'établissement de nouvelles normes de rejet adaptées et de mise au point de technologies de dépollution efficace. Ce travail permet de faire l'état des lieux de la politique environnementale actuelle et des technologies de dépollution existantes à l'échelle industrielle. Est aussi abordée la méthode d'établissement des normes de rejets industriels et ces limites actuelles.

MOTS-CLES : Industrie Pharmaceutique, Effluents, Pollution, Sanofi Mourenx, Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR), Risque sanitaire.

TITLE: ENVIRONMENT AND PHARMACEUTICAL INDUSTRY: STATE OF THE ART AND HORIZON

ABSTRACT

Environment protection is a key problem for our growing society. Industry is particularly polluting sector although a major economic interest for hosting countries. Efforts still need to be done regarding international environmental policy but several countries, including France, apply territorial legislation to limit polluting components in industrial gas and water emissions. If nature of these releases can be highly variable, depending on the industry type, the pharmaceutical industry is a source of chemical releases from raw materials, solvents, reagents, reaction intermediates, co-products, products and cleaning agents. Cleanup technologies are available and documented for well-known polluting components. The current problem of this sector is micropollutants, trace substances found in water and gas after conventional treatment. These molecules are biologically active (drugs and likened products) and represent an environmental and health risk poorly evaluated today. This emerging pollution raises the double problem of establishing new emission standards and development of effective abatement technologies. This work offers a review of current environmental policy and abatement technologies existing for industrial scale. The method of setting industrial discharge standards and these current limits is also discussed.

KEYWORDS: Pharmaceutical industry, Effluent, Pollution, Sanofi Mourenx, Toxicological Reference Values (TRV), Health Risk.

AUTEUR : Lucie CALMELS

DIRECTRICES DE THESE :

BOUTET Elisa, Professeure UFR de Pharmacie, Toxicologie-Sémiologie.

DERAEVE Céline, Maître de Conférence, UFR de Pharmacie, Chimie thérapeutique

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse le 6 décembre 2019

TITRE : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET ENVIRONNEMENT : ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES.

RESUME en français :

La protection de l'environnement est une problématique marquée de notre société actuelle. L'industrie est un secteur particulièrement polluant bien que d'intérêt économique majeur. Si des efforts restent à faire en termes de politique internationale, plusieurs pays, dont la France, ont mis en place une législation territoriale visant à limiter les rejets aqueux et gazeux industriels. La nature de ces rejets est très variable selon le type d'industrie concernée. L'industrie pharmaceutique est source de rejets chimiques issus des matières premières, solvants, réactifs, intermédiaires de réaction, co-produits, produits et agents nettoyants. Les matières rejetées en grande quantité sont des polluants notoires, pour lesquels des technologies de dépollution existent et sont bien documentées. La problématique majeure du secteur pharmaceutique reste la question des micropolluants, matières retrouvées sous forme de trace dans les eaux et gaz après traitement classique. Ces molécules sont d'autant plus inquiétantes qu'elles sont biologiquement actives et représentent donc un risque environnemental et sanitaire mal évalué de nos jours dans le cas particulier des médicaments. Cette pollution émergente soulève la double problématique d'établissement de nouvelles normes de rejet adaptées et de mise au point de technologies de dépollution efficace. Ce travail permet de faire l'état des lieux de la politique environnementale actuelle et des technologies de dépollution existantes à l'échelle industrielle. Est aussi abordée la méthode d'établissement des normes de rejets industriels et ces limites actuelles.

Titre et résumé en anglais : Voir au recto de la dernière page de thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie spécialité industrie

MOTS-CLES : Industrie Pharmaceutique, Effluents, Pollution, Sanofi Mourenx, Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR), Risque sanitaire.

KEYWORDS: Pharmaceutical industry, Effluent, Pollution, Sanofi Mourenx, Toxicological Reference Values (TRV), Health Risk.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE